

**TOXOPLASMA-ENZEPHALITIS BEIM
ERWACHSENEN**

Dagmar Förtsch

1965

Aus dem Neurologischen Institut (EDINGER-INSTITUT)

der Universität Frankfurt a. M.

(Direktor : Prof. Dr. W. KRÜCKE)

TOXOPLASMA - ENZEPHALITIS BEIM ERWACHSENEN.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe-Universität

zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Dagmar FÖRTSCH

aus Frankfurt am Main

1965

Dekan : Professor Dr. H. Frick
Referent : Professor Dr. W. Krücke
Korreferent : Professor Dr. G. Schoop
Mündliche Prüfung : 10. Juni 1965



Gliederung.

- Einleitung : I. Kurzer Überblick über die Toxoplasmose-
forschung bis zum heutigen Stand.
a. Geschichte
b. Epidemiologie
c. Klinik
d. Erreger
- II. Die morphologischen Befunde beim Menschen.
a. Organveränderungen
b. Neuropathologie
- III. Zusammenfassung der bisherigen Vorstellungen
über die Pathogenese besonders im Hinblick
auf die noch offenen Fragestellungen.
- Hauptteil : I. Material und Methoden
- II. Kasuistik
a. A.K.
b. I.D.
c. Dr. W.J.
- III. Diskussion
- IV. Zusammenfassung.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

a. Geschichte.

"In den letzten beiden Jahrzehnten ist die Entwicklung der Toxoplasmose von einer Laborkuriosität zu einer bedeutsamen Position im Rahmen der Infektionskrankheiten aufgerückt." (F e l d m a n)

- 1900 Nachdem L a v e r a n den Erreger der Toxoplasmose beim Reissvogel erstmals entdeckte, beobachteten N i c o l l e und
- 1908 M a n c e a u x ihn bei einem afrikanischen Nagetier und nannten ihn *Toxoplasma gondii*. Zur selben Zeit wurde er von S p l e n d o r e unter dem Namen *Toxoplasma cuniculi* beschrieben.
- 1912 In Deutschland wurde der Parasit zuerst bei einem Schäferhund in Frankfurt gefunden (S c h o r n).
- 1914 C a s t e l l a n i führte als erster ein letal verlaufendes Krankheitsbild auf eine Toxoplasmainfektion zurück. Da in dieser Mitteilung eine Beschreibung der pathohistologischen Veränderungen fehlte und die Erregerbefunde zu spärlich waren, wurde die Diagnose vielfach angezweifelt (345, 237, 133).
- 1916 Auch die Fälle von F e d e r o v i t c h und C h a l m a r s
- 1920 und K a m a r können nicht als erwiesen gelten (345).
- 1937 Die erste gesicherte Toxoplasmose beim Menschen beschrieben W o l f, C o w e n und P a i g e beim Säugling. Sie faßten den Erreger zunächst als Enzephalitozoon auf, jedoch bei einem
- 1939 zweiten konnatalen Fall klassifizierten sie ihn als *Toxoplasma*.

Zugleich mit ihren eigenen Beobachtungen diagnostizierten die Autoren retrospektiv weitere konnatale Fälle aus der Literatur. Diese seien im Folgenden in einer Übersicht gleichzeitig mit den von anderen Autoren nachträglich diagnostizierten Fällen aufgeführt.

Autor	Jahr	nachträglich diagnostiziert	Jahr
1. Janků	1923	a) Levaditi	1928
		b) Wolf, Cowen, Paige	1937
2. Torres	1927	Wolf, Cowen, Paige	1937
3. Richter	1936	Wolf, Cowen, Paige	1938
4. de Lange	1938	Wolf, Cowen, Paige	1942
5. Müller	1939	Bamatter	1946
6. Landau	1911	Weiß, Krücke	1952

Tabelle I

Alle übrigen nachträglichen Diagnosen können nur als Vermutungen gelten und sind deshalb nicht als gesichert anzusehen.

Bis heute gibt es in der Weltliteratur nach P a u l 173 durch Erregernachweis gesicherte konnatale Toxoplasmosen.

- 1940 P i n k e r t o n und W e i n m a n diagnostizierten den ersten Fall von gesicherter postnatal erworbener Toxoplasmose beim Erwachsenen. Zwei weitere Beobachtungen folgten von P i n k e r -
 1941 t o n und H e n d e r s o n.

Die Zahl der postnatal erworbenen durch Erregernachweis gesicherten Toxoplasmainfektionen beträgt nach unserem Literaturstudium heute 68 (einschließlich aller Zufallsbefunde, siehe Tabelle II und III). Dazu kommen 55 isolierte Augentoxoplasmosen beim Erwachsenen (einschließlich der Fälle von W i l d e r und H a b - b e g g e r, die von verschiedenen Autoren angezweifelt werden (250, 292).

Darüber hinaus konnten durch Tierversuche mindestens 44 Fälle aufgeklärt werden, wobei noch 3 isolierte Augenmanifestationen hinzugefügt werden müssen.

Auch bei der postnatal erworbenen Toxoplasmose wurde versucht, nachträglich Fälle aus der Literatur zu diagnostizieren. Es handelt sich meistens um zufällige Nebenfunde von Pseudocysten in der quergestreiften Muskulatur, die als Manifestation einer Sarcosporidieninfektion aufgefaßt worden waren. In anderen Fällen - nachdem die Toxoplasmose des Menschen schon bekannt war - hatten die Autoren die Diagnose offen gelassen.

In folgender Übersicht werden diese Fälle zusammengefaßt; eine Beteiligung des ZNS liegt hierbei im Gegensatz zu den nachträglich diagnostizierten Beobachtungen konnataler Toxoplasmosen aus der Literatur nicht vor.

Autor	Jahr	Alter	Erregerbefund
Darling	1909	29 m	Parasiten in Skelettmuskulatur
Darling	1919	30 m	Cystenbefund in der Zunge
Manifold	1924	keine Ang.	Cystenbefund im Myocard
Lambert	1927	32 w	Cystenbefund im Myocard
Gilmore, c.s.	1942	11 w	Cystenbefund im Myocard
Kean, c.s.	1945	48 w	Cystenbefund massenhaft im Myocard
Plaut	1946	14 m	Cystenbefund im Myocard
Plaut	1946	66 w	Cystenbefund im Myocard

Tabelle IV

Seit der Entdeckung dieser Infektionskrankheit ist eine fast unübersehbare Anzahl von Beiträgen aus aller Welt erschienen, von deren Ergebnissen hier nur die für unsere Fragestellung wichtigen Befunde kurz angeführt werden sollen.

- 1939 Wolf, Cowen und Paige gelang erstmals die Übertragung der menschlichen Toxoplasmose auf das Tier durch Inokulation von menschlichem Hirngewebe. Pinkerton und Henderson erzielten dasselbe mit menschlichem Blut.
- 1939 Sabin wies nach, daß die Toxoplasmen bei den Infektionen der Tiere und des Menschen identisch sind.

Das Bestreben, eine klinische Diagnostik der Toxoplasmose zu ermöglichen, führte zur Entwicklung verschiedener immunbiologischer Untersuchungsmethoden.

- 1937 Sabin und Olitzky entwickelten die Grundlagen für einen Neutralisationstest. Sabin und Ruchman vervollständigten diese Methode. Die ersten Versuche eine Komplementbindungsreaktion auszuarbeiten, stammen von Nikolaou und Ravello, wobei der Fortschritt bis zur routinemäßigen Ausführung dieses Tests noch lange Zeit in Anspruch nahm.

- 1948 Sabin und Feldman gelang schließlich die Entwicklung eines Farbtests, ein Verfahren, das seine Bedeutung in der serologischen Diagnostik behielt. Im gleichen Jahr entstand der Toxoplasminetest Frenkels.
- 1957 Von Jacobs und Lunde wurde endlich in Anlehnung an den SABIN-FELDMAN-Test der Hämagglutinationstest eingeführt.
- 1957 Goldman gelang es mit fluoresceinmarkierten Antikörpern nach der Methode von Coons und Kaplan, Toxoplasmen aus dem Peritonealexsudat von Mäusen darzustellen. Dillenbach und Piekarski färbten nach der gleichen Methode Toxoplasmen in Gewebsschnitten von Milz, Lymphknoten und Leber von Mäusen spezifisch an.
- Nachdem die Toxoplasmose des Menschen in Amerika schon einige Jahre bekannt war, teilte Bamatter den ersten gesicherten Fall von konnataler Toxoplasmose in Europa mit. Noetzel beschrieb die erste postnatal erworbene Toxoplasmose beim Erwachsenen in Deutschland.
- 1951 Im selben Jahre gelang Nieto der direkte Erregernachweis aus dem Liquorsediment eines 7-jährigen Kindes.
- 1952 Franke und Horst konnten den Erreger aus dem strömenden Blut histologisch sichern. Sie vermochten im gleichen Jahr einen Fall von letal verlaufender postnatal erworbener Toxoplasmose bei einer 45-jährigen Frau intra vitam durch den direkten Erregernachweis aus dem Liquor zu diagnostizieren.
- 1950 Siim wies erstmals auf die Lymphknotentoxoplasmose beim Erwachsenen hin. In zahlreichen Veröffentlichungen der folgenden Jahre konnte er diese Form der Erkrankung als die häufigste Manifestation der erworbenen Toxoplasmose anhand zahlreicher Fälle bestätigen und auf ihre klinischen Symptome hinweisen. In fünf Fällen (24, 93, 287, 184, 150) gelang bis jetzt der direkte Erregernachweis im Lymphknoten. Zweimal (115, 38) wurden postnatal Erreger im Lymphknoten gefunden.
- 1952 Wilder wies erstmals Toxoplasmen intraokular bei isolierter Augentoxoplasmose des Erwachsenen nach.

Die Kenntnisse über die Morphologie des Erregers wurden seit den ersten Beschreibungen der menschlichen Toxoplasmose durch die elektronenmikroskopischen Untersuchungen verschiedener Autoren erweitert (35, 36, 33, 187).

Obwohl die Literatur über Toxoplasmose so umfangreich ist -
1963 nach W e r n e r umfaßt sie 6-7000 Einzelarbeiten und etwa 100
Monographien - wurden die wesentlichen Probleme, wie Infektions-
modus, morphologische Klassifizierung des Erregers, klinische Symp-
tomatologie und vor allem Pathogenese, nicht restlos aufgeklärt.
Zeitweilig wurde die Häufigkeit des Vorkommens sicher überschätzt.
Es genügt nicht, aufgrund positiver Testergebnisse die Diagnose
"Toxoplasmose" zu stellen, sondern es gilt - wie besonders
P i e k a r s k i immer wieder betont - zwischen Toxoplasmain-
fektion und manifester Erkrankung an Toxoplasmose scharf zu unter-
scheiden.

b. Epidemiologie.

Die Durchseuchungsziffer beim Menschen ist in aller Welt sehr hoch. In
Wien beträgt sie z. B. 60 % (T h a l h a m m e r), in Paris 80 %
(D e s m o n t). Bei der Landbevölkerung und bei Tierzüchtern ist sie im
allgemeinen höher.

Der Übertragungsmodus ist trotz zahlreicher tierexperimenteller Untersu-
chungen noch immer nicht geklärt. Nach den bisherigen Ergebnissen kom-
men folgende Infektionsquellen in Frage: toxoplasmosekranke Tiere,
die infektiöses Material zeitweilig oder dauernd ausscheiden (175, 176),
weiterhin infiziertes rohes Schlachtfleisch (229); (Vegetarier bleiben von
der Infektion nicht verschont, ihre Durchseuchungsziffer entspricht dem
Durchschnitt).

Die diaplazentare Infektion ist bisher immer noch der einzig sicher bekann-
te Übertragungsmodus. Doch scheinen durch neuere Untersuchungen (178,
179, 331) die Fragen über den Zeitpunkt der Infektion des Föten und die
Übertragung im Verlauf mehrerer Schwangerschaften nicht endgültig be-
antwortet zu sein.

Nach Beobachtungen an Versuchstieren (139) entsteht an der Eintrittspforte
eine geringe Proliferation, der eine Parasitämie folgt, wodurch eine gene-
ralisierte Infektion zustande kommt. Die Parasitämie besteht mindestens
so lange, bis Antikörper im Blut auftreten (139, 323).

Die Erreger sind zunächst in allen Organen nachweisbar, aber nach einiger Zeit dort nicht mehr anzutreffen. Viele Beobachtungen - besonders auch bei konnataler Toxoplasmose - ergaben, daß sich die Erreger lediglich noch im Gehirn und eventuell im Auge finden. F r e n k e l führt diesen Befund auf die Tatsache zurück, daß der Antikörperspiegel im Gehirn, Liquor und Serum durch die Blut-Hirn- bzw. Blutliquorschranke sich wie 300 : 3 : 1 verhält. Hierdurch erklärt sich der "Pseudoneurotropismus" (E s s b a c h) der Toxoplasmen.

Nach P a u l ist eine Symbiose mit neurotrophen Viren möglich, die durch viele Passagen aufrecht erhalten werden kann, aber auch mühelos aufzuheben ist.

Nach W e i n m a n soll eine zelluläre wie auch humorale Immunität gegen Reinfektionen bestehen.

Trotz vielseitiger Mitteilungen stehen wichtige epidemiologische Zusammenhänge der Toxoplasmainfektion nach wie vor zur endgültigen Klärung aus, zumal eine Übertragung durch die Empfindlichkeit des Erregers gegen Änderungen der Temperatur und des osmotischen Druckes nicht sehr leicht zustande kommen dürfte.

Aus der hohen Durchseuchungsziffer und der geringen Anzahl tödlicher Toxoplasmosen ist zu entnehmen, daß sich die Infektion nur in Ausnahmefällen schwerwiegend auswirkt.

Nach S a b i n ist die Toxoplasmose wahrscheinlich eine Krankheit, bei der meist ein perfektes Wirtsparasitengleichgewicht besteht, in dem der Parasit dem Wirt nur selten Schaden zufügt und - mit den Worten S a b i n s zu sprechen : "..... a great deal of infection and a very little disease".

c. Klinik.

Die rechtzeitige Diagnose einer Toxoplasmainfektion ist wegen der heute möglichen Therapie wenigstens im parasitären Stadium ein leider immer noch selten erfülltes Postulat.

Unter den bisher 27 tödlich verlaufenen Infektionen (ohne Zufallsbefun-

de) der postnatal erworbenen Toxoplasmose wurden nur 4 klinisch diagnostiziert (93, 158, 114, 269). Die Symptomatologie war nicht einheitlich, so daß bisher kein typisches Krankheitsbild bis auf die offenbar häufige Lymphknotentoxoplasmose abgegrenzt werden konnte. Vermutlich sind auch noch nicht alle Manifestationsformen bekannt; M o h r hat die postnatale Infektion in die akute, chronische und latente Form eingeteilt.

Nach den bisher vorliegenden Erfahrungen steht im Gegensatz zum Kindesalter die Beteiligung des ZNS nicht im Vordergrund, sondern spielt erst für den tödlichen Verlauf eine besondere Rolle.

Außer einem enzephalomyelitischen Bild oder Verdacht auf Hirntumor gibt es - wie in dem Fall Wolf c.s. - isolierte Rückenmarksmanifestationen. Im visceralen Bereich ist die interstitielle Myocarditis am häufigsten, auch Lungenbeteiligung ist möglich. Sie scheint unter dem Bild einer atypischen Pneumonie zu verlaufen. In seltenen Fällen kommt es zu einer Colitis (O t t o). Nach K a b e l i t z muß man auch mit Lebermanifestationen rechnen, in Form subakuter, subikterischer Hepatitiden. Er hält die Möglichkeit eines Übergangs der Toxoplasmahepatitis in eine Laennec'sche Cirrhose für gegeben.

Die Generalisation geht oft mit einem flüchtigen Exanthem einher. Bei schwereren Erkrankungsfällen findet man alle möglichen Kombinationen verschiedenen Organbefalls.

Durch zahlreiche Laboratoriumsinfektionen (nach unserem Literaturüberblick sind es bis jetzt mindestens 36) konnte der klinische Verlauf gut verfolgt werden. Trotzdem bleibt auch in diesen Fällen wie T h a l - h a m m e r ausführt : "die Annahme einer causalen Beziehung zwischen einer nachgewiesenen Toxoplasmainfektion und einem vorliegenden pathologischen Prozeß oder Zustand Ergebnis einer Wahrscheinlichkeitsüberlegung".

Die Inkubationszeit beträgt, wie gerade bei den Laborinfektionen zu beobachten ist, offenbar meist nur wenige Tage. Es folgt ein Prodromalstadium, das mehrere Wochen dauern kann. Neben allgemeiner Abgeschlagenheit und Müdigkeit bestehen fast regelmäßig Kopf- und Gliederschmerzen. Erst dann beginnt bei akuten Fällen die hochfieberhafte Phase, in der oft ein flüchtiges Exanthem zum Ausbruch kommt. In diesem Stadium können die Erreger in Liquor oder Blut am leichtesten nachgewiesen werden (92, 93). Es folgt nun der Übergang in die verschiedenen Organmanifestationen.

Bei subakuter Verlaufsform bleiben die Prodromalerscheinungen lange bestehen, es treten manchmal noch Beschwerden von Seiten der Respirationsorgane auf. Das häufigste Symptom bei dieser Form ist eine generalisierte Lymphknotenschwellung. Sehr oft verläuft die subakute Toxoplasmose in mehreren Schüben oder geht kontinuierlich in das chronische Stadium über. Bei der latenten Toxoplasmose besteht nach Mohr die Gefahr einer Störung des "temporären Gleichgewichts zwischen Abwehrlage des Organismus und Parasit" und einer erneuten Parasitämie.

S i i m unterscheidet bei der lokalisierten oder generalisierten Lymphknotenbeteiligung eine febrile, nicht febrile und subklinische Form. Dabei schwellen die Lymphknoten rasch bis zu mäßiger Größe an, sind nicht verbacken, leicht oder nicht schmerzempfindlich. Die Schwellung bleibt Monate (bis zu einem Jahr) bestehen und bildet sich nur langsam zurück. Differentialdiagnostisch sind nach S i i m andere Infektionen (Pfeiffer, Tbc etc), Boecks Sarcoid, maligne Prozesse (Hodgkin, Brill-Symmers, Retikulosarkom) und Metastasen zu erwägen.

Für die Diagnostik ergeben sich zusammengefaßt folgende Möglichkeiten :

I. Erregernachweis : einmal in Form des direkten Nachweises in Liquor, Blut (Methodik s. F r a n k e c.s. und H a n s e n) oder aus bioptischem Material, zum anderen durch den indirekten Nachweis im Tierversuch, dessen Ausführung nicht ohne Fehlerquellen ist und leider lange Zeit in Anspruch nimmt.

II. Morphologie : dieses Verfahren betrifft die Diagnostik von Lymphknotenexcisionen, bei deren histopathologischer Untersuchung charakteristische Veränderungen beschrieben werden (P i r i n g e r - K u c h i n k a, L e n n e r t). Auch die rein cytologische Diagnostik an Ausstrichmaterial soll selbst ohne Erregernachweis zu positiven Resultaten führen (K e i s e r).

III. Serologie : Die meisten Erfahrungen wurden mit dem Sabin-Feldman-Test und der Komplementbindungsreaktion gemacht. Weitere Möglichkeiten sind durch den Hauttest, Neutralisationstest, Hämagglutinationstest gegeben. Eine neuere, erfolgversprechende Methode stellt die Färbung mit fluoreszin-markierten Antikörpern dar. Für die Ophthalmologie spielt weiterhin die vergleichende Serum/Kammerwasseruntersuchung eine Rolle.

Im Hinblick auf die so häufigen Fehldeutungen der serologischen Befunde sei betont, daß nach P i e k a r s k i nicht an der Spezifität des Sabin-Feldman-Tests und der Komplementbindungsreaktion zu zweifeln sei; doch betont der Autor, daß einerseits aus einmalig positiven Werten nichts

Sicheres zu ersehen ist und zum anderen selbst bei eindeutig positiv verlaufenden Titern kaum die Entscheidung, ob in dem vorliegenden Fall eine Toxoplasmose oder nur eine Toxoplasmainfektion vorliege, dem Arzt abgenommen werden kann.

So können zum Beispiel trotz erwiesener aktiver Toxoplasmose niedrige oder sogar negative Testergebnisse vorliegen (72, 265). Andererseits wurden zwei Fälle mit eindeutig positiven Titerkurven beobachtet, bei denen sich postmortal einmal eine multiple Sklerose ergab, im anderen eine Krabbe-sche diffuse Sklerose (186, 120).

Oftmals wird eine bestimmte Titerhöhe als Voraussetzung für das Vorliegen einer Infektion genommen. W e s t p h a l betont jedoch die Abhängigkeit der Titerhöhe von Material und Methodik und H e l l b r ü g g e weist mit Recht daraufhin, daß die Titerhöhe nicht von der Intensität der Infektion, sondern von der Abwehrlage des Organismus abhängt.

Der sicherste Nachweis für das Vorliegen einer Toxoplasma-Infektion bleibt der Erregernachweis.

d. Erreger :

Die endgültige Klassifizierung des *Toxoplasma gondii* ist noch immer nicht gelungen. Mit größter Wahrscheinlichkeit ist es jedoch - wie schon früher angenommen - zu den Protozoen zu rechnen, wobei das fast ubiquitäre Vorkommen einmalig ist (7). Die Zugehörigkeit zu den Trypanosomen (337, 338) ist nach P i e k a r s k i mittlerweile ausgeschlossen. Die Tendenz, es den Sporozoen zuzuordnen, ist in letzter Zeit größer geworden.

Der gramnegative Parasit hat eine große morphologische Variationsbreite, sowohl als Einzelindividuum als auch in Form seiner Kolonien. Das *Toxoplasma* zeigt in flüssigem Medium meistens eine bogenförmige Gestalt, ist $4-7\mu$ lang und $2-4\mu$ breit. Kern und Plasma sind gut zu trennen. Im festen Gewebsverband erscheinen die Erreger im histologischen Schnitt kleiner, rund bis oval, eine Differenzierung in Kern und Plasma ist oft schwierig. Auch findet man im histologischen Präparat starke Größenunterschiede der Parasiten nebeneinander. Was die Kolonienbildung

anbelangt, gibt es hier kleine und große Formationen, deren Größe zwischen einem Durchmesser von 25-100 μ schwankt. Bei einzelnen Cysten sind die Individuen punktförmig klein, bei anderen kugelförmig größer.

Die Toxoplasmen kommen in drei verschiedenen Formen vor, wobei jedoch kein morphologischer Unterschied der Einzelindividuen besteht;

1. als freie Parasiten (d.h. ohne sichtbare Beziehung zu einem Zellcytoplasma liegend).
2. als intrazelluläre Parasiten (sich vermehrend, in deutlich sichtbaren Vakuolen liegend, die meistens wenige, nach Thalhaimer in der Regel 1-2 Parasiten enthalten).
3. als Pseudocyste (Erregeransammlung in einer Wirtszelle, deren Kern verdrängt oder vernichtet wurde).

In einem Gewebsmilieu, das Antikörper enthält, entstehen aus diesen Pseudocysten Dauerformen, bei denen keine weitere Vermehrung der Erreger stattfindet, ihre Virulenz aber erhalten bleibt. Frenkel trennt zwischen Zellen mit noch vermehrungsfähigen Erregern, für die er den Ausdruck "multiplicative forms" vorschlägt und den eigentlichen Pseudocysten, die eine argentophile und PAS-positive Membran aufweisen.

Werner unterscheidet zwischen Pseudocysten (vermehrungsfähige, intracelluläre Erregeransammlung mit umgebender Wirtszellenmembran) und Cysten (Dauerformen mit parasiteneigener Membran). Garnham und Mitarbeiter fanden die Cystenwand doppelschichtig, wobei die innere Hülle dicker ist.

Der Erreger vermag sich nur intrazellulär zu vermehren. Der Vermehrung liegt eine amitotische Längsteilung zugrunde (33), die mit der Verdoppelung des Nucleolus beginnt.

Aus elektronenmikroskopischen Untersuchungen ergeben sich folgende wesentliche Merkmale :

Das Toxoplasma ist oval und besitzt einen spitzen und einen stumpfen Pol. Der Zellkern befindet sich meistens in der breiteren Hälfte nahe der Mitte und enthält einen Nucleolus. Die Zellmembran ist zweischichtig. Am spitzen Ende befindet sich ein Polring, von dem unmittelbar unter der Zellmembran 12-16 Rippenfäden (187) strahlenartig sich nach hinten verschmälernd entspringen. Sie enden vor dem Kerngebiet. Innerhalb dieses Polrings liegt das Conoid, von dem Braunsteiner

und Mitarbeiter berichteten : "es stellte sich uns als Kegelstumpf dar, dessen Spitze als strahlendichter Ring in die Zellmembran eingelassen ist und dessen Basis sich gegen das Innere des Keimes richtet". Von ihm aus ziehen 6-15 Toxonemen nach hinten, die sich immer mehr verdicken und am Ende, etwa in Kernhöhe, kolbenförmig aufgetrieben sind. Im Cytoplasma liegen einzelne Gebilde, die als Mitochondrien aufgefaßt werden. Eine Geißel - oder Cilienbildung wurde im Elektronenmikroskop nicht bestätigt.

Nach Ansicht mehrerer Autoren (86, 137, 262, 197) haben die Erreger Eigenbeweglichkeit und dringen aktiv in die Wirtszelle ein. Dieser Mechanismus ist jedoch noch nicht völlig aufgeklärt.

S o u r a n d e r c.s. beobachteten 1960 lebende toxoplasmainfizierte Zellen und stellten fest, daß bereits 15 Minuten nach der Inokulation der Erreger in der Wirtszelle erscheint. Die erste Zweiteilung findet zwei bis drei Stunden danach statt. Die Zellen werden oftmals von mehreren Erregern befallen. In der lebenden Zelle wurde eine ebensolche Hofbildung um einzelne oder kleine Gruppen von Parasiten deutlich, wie sie im fixierten und gefärbten Präparat zu sehen sind.

Zellrupturen wurden nicht vor dem zweiten Tag nach der Inokulation bemerkt. Bei mehrfachen Teilungsvorgängen nimmt die Größe der Individuen ab.

Die Virulenz ist bei verschiedenen Stämmen unterschiedlich groß, sie ist jedoch nicht wirtsspezifisch (323). F r e n k e l zeigte, daß sogar die Affinität zu bestimmten Geweben sich bei verschiedenen Stämmen ändert.

Das Toxotoxin ist ein Exotoxin von hoher Giftigkeit (323), das eine enge Bindung mit den Globulinen eingeht (355).

II. Morphologische Befunde.

Lokalisation der Veränderungen außerhalb des ZNS :

Am häufigsten mitbeteiligt ist das Myocard. Die echte interstitielle Myocarditis vergleicht G u i m a r a e s mit der Myocarditis bei der Chagaskrankheit. Man findet Nekroseherde, die (im Falle von P i n k e r t o n und W e i n m a n) teilweise an frische Infarkte erinnern, teilweise aber auch Ansätze zu Schwielbildung zeigen. Mikroskopisch finden sich Koagulationsnekrosen verschiedenen Alters. Die Struktur der Muskelfasern ist zum größten Teil zerstört und es kommt zu einer beträchtlichen Fibrinansammlung und weiterhin zu einer Thrombosierung der in der Nekrosezone liegenden Kapillaren. Im Zentrum war eine auffällige zellige Infiltration von Neutrophilen und Eosinophilen zu sehen.

In der Beobachtung O'Reilly's bestanden schwere entzündliche Veränderungen mit starker Exsudatbildung und degenerativen Erscheinungen der Muskelfasern. Die Erreger lagen jedoch massenhaft in Muskelfasern, die keinerlei Beziehung zu den entzündlich veränderten Stellen zeigten.

Ähnlich fanden K e a n und G r o c o t t in einem Zufallsbefund eine Pseudocyste reaktionslos in einer aufgetriebenen Muskelfaser. Im übrigen Myocard sahen sie kleine Nekrosezonen und Fibrosen, sowie Herde, die mit Lymphocyten und Plasmazellen entzündlich infiltriert waren. Offenbar war hier doch eine echte Toxoplasmamyocarditis abgelaufen.

Auch H o o p e r beschreibt in seinem Fall die typische Diskrepanz zwischen Erregeransammlungen und Nekroseherden.

Offenbar gibt es aber auch Fälle, wie die Berichte von M a n t z und T o m l i n s o n bewiesen, bei denen Muskelzellen von Erregern (Pseudocysten) befallen sind, ohne daß irgendeine Gewebsreaktion zu finden ist.

Bei Befall der Lunge zeigt sich eine ausgeprägte interstitielle Pneumonie, die klinisch zu erheblichen Beschwerden führt, röntgenologisch aber keinen auffälligen Befund bietet. Mikroskopisch findet man verdickte Alveolarwände, in denen nach H o o p e r Fibroblasten, Lymphocyten, Plasmazellen und seltener polymorphkernige Leucocyten liegen. P i n k e r t o n und H e n d e r s o n

bemerkten neben einer Proliferation des Bindegewebes in den Alveolarwänden auch stellenweise ein fibrinreiches Exsudat in den Alveolen und Bronchien. Die Autoren beobachteten in einem Falle eine ausgesprochene Organisationsneigung der interstitiellen Pneumonie. In den Alveolen fanden sie ein gelatinös anmutendes Exsudat mit wenigen Entzündungszellen. Den gleichen Befund erhoben H e m s a t h und P i n k e r t o n. Eine dicke hyaline Membran umsäumte die Alveolarwände, wie man es ähnlich bei Grippepneumonien sehen kann.

Die Erreger findet man in den Alveolarwandzellen und gelegentlich auch in den Alveolarmakrophagen.

Weniger häufig werden Leber und Milz befallen. Die Befunde im Schrifttum hierzu sind meist spärlich.

P i n k e r t o n und H e n d e r s o n übereinstimmend mit O' R e i l l y fanden in ihren Fällen kleine verstreute Nekroseherde in beiden Organen; H e m s a t h und P i n k e r t o n und G u i m a r a e s bestätigten diesen Befund in der Leber. S e x t o n c.s. beschreiben eine fettige Degeneration der Leber, jedoch wird hier nichts über den Zusammenhang des Befundes mit der Toxoplasmainfektion ausgesagt, obwohl ein Erregernachweis vorliegt. H e m s a t h, P i n k e r t o n und O' R e i l l y teilen als einzige einen Erregerbefund in Leberparenchymzellen mit.

Bedeutender als die Befunde an Leber und Milz sind wohl die am Intestinaltrakt. Es entstehen besonders im Colon tief in die Wand vordringende Geschwüre mit starker Blutungsneigung. Die blutigen, schmerzhaften Diarrhöen und der unter Umständen stürmische Verlauf können zu einer Verwechslung mit Ruhr führen. O t t o konnte in einem solchen Fall die Erreger im Ausstrichpräparat darstellen.

Eine Beteiligung der Nieren ist selten. H e m s a t h, P i n k e r t o n sahen nephrosklerotische Veränderungen und herdförmige Lymphocyteninfiltrate. Erreger sind in Makrophagen innerhalb dieser Herde gefunden worden. P i e k a r s k i und v.o.n T ö r n e fanden ebenfalls Erreger in der Niere im Zwischengewebe der tieferen Rindenschichten. G u i m a r a e s erwähnt eine fokale Glomerulitis, die durch Erreger, welche in den geschwellenen Endothelzellen der Glomeruli lagen, hervorgerufen wurde.

Häufiger als vermutet scheint die Skelettmuskulatur betroffen zu sein, da in vielen klinischen Berichten Muskelschmerzen erwähnt werden. Es gibt außer den kurzen Mitteilungen über einen Erregerbefund von K a s s c.s. und H o o p e r lediglich einen Bericht von S y v e r t o n und S l a v i n, der neben dem Erregerbefund noch Gewebsveränderungen im Sinne einer chronischen Entzündung und Proliferation des Gefäßbindegewebsapparates beschreibt.

Weiterhin fand man Parasiten im Rückenmark, im Pankreas, in der Thyreoidea, Testes, Hypophyse, retroperitonealem Fettgewebe, Knochenmark, Retina und Chorioidea, Placenta und Lymphknoten, sowie in Blut und Liquor. Auch die Tonsillen können Erreger beherbergen (unveröffentlichte Daten von Jacobs und Remington c.s.). In zwei Fällen von F r a n k e und H o r s t wurde der Erreger sogar aus dem Exanthem isoliert.

Die morphologischen Veränderungen an den Lymphknoten sind, wie bereits erwähnt, für die Diagnostik von besonderem Interesse. L e n n e r t unterscheidet die "Epitheloidzellige Lymphadenitis mit unreifer Sinushistiocytose" bei Toxoplasmose von den heterogenen kleinherdigen Epitheloidzellproliferationen. Der Autor betont, daß das histologische Substrat dieses klinisch nach Art der Píringerschen Lymphadenitis verlaufenden Krankheitsbildes nicht erregerspezifisch ist, es liege lediglich eine auffällige Häufung dieser Reaktionsweise des Lymphknotens bei der Toxoplasmose vor.

1952 hatte P í r i n g e r - K u c h i n k a dieses Krankheitsbild mit seinem charakteristischen Befund als gutartiges Geschehen aufgefaßt. 1958 konnten P í r i n g e r - K u c h i n k a und Mitarbeiter anhand systematischer Untersuchungen zeigen, daß sich in 94 % eine Toxoplasmose hinter diesem Syndrom verbirgt.

Die beteiligten Lymphknoten fallen makroskopisch weniger durch ihre Vergrößerung als durch ihre vermehrte Konsistenz auf.

Histologisch sieht man nach L e n n e r t zunächst die kleinherdige Epitheloidzellproliferation in Pulpa und Sekundärknötchen, seltener in der Kapsel. In den vergrößerten Keimzentren der Follikel beobachtet man reichlich Kerntrümmerphagen. Innerhalb der Sinus fällt die unreife Histiocytose auf. Die Kapsel zeigt außer einer chronischen Infiltration keine Veränderungen. L e n n e r t beobachtete hin und wieder Nekrosen in der Pulpa.

Erregerbefunde sind nicht regelmäßig zu erheben, doch gibt es zahlreiche Veröffentlichungen, vor allem von S i i m, nach denen aus biotischem Material Parasiten im Tierversuch isoliert werden konnten. Diese kommen sowohl als proliferative Formen als auch encystiert vor.

- b. Die Toxoplasmaencephalitis beim Menschen ist vom morphologischen Bild her durch W o l f und C o w e n 1937 bekannt geworden. Die Autoren sicherten die Diagnose durch den Erregernachweis einer typischen konnatalen Toxoplasmainfektion. Ihre genauen histopathologischen Beschreibungen sind bis heute grundlegend geblieben.

Die histopathologischen Veränderungen der erworbenen Toxoplasmose weichen, wie W e i ß e und K r ü c k e 1953 betonen, nicht grundsätzlich von den bei der konnatalen ab. J a c o b s c.s. (1954) fordert deshalb, die "begriffliche Barriere" zwischen beiden Formen aufzuheben. Die Unterschiede beziehen sich nur auf die Lokalisation und die Quantität der Veränderungen. Ein weiterer Unterschied besteht in der regelmäßigen Kalkinkrustation des nekrotischen Gewebes beim Kind. Dieser Vorgang stellt keine für die Toxoplasmose spezifische Reaktion dar, da beim unreifen Hirngewebe ätiologisch verschiedene Faktoren zu ausgedehnten Kalkausfällungen führen. Es ergibt sich, daß kein qualitativer Unterschied in der Art der charakteristischen Gewebsveränderungen beim Erwachsenen und Neugeborenen nachgewiesen werden kann, lediglich ihre Ausbreitung scheint zu variieren.

Aus diesem Grund kann man auch die histopathologischen Befunde bei Toxoplasmose-Encephalitis des Neugeborenen für unsere Betrachtungen heranziehen.

W e i ß e und K r ü c k e gaben 1953 eine Einteilung der Encephalitisformen bei der Toxoplasmose, die sich aufgrund des Ausbreitungsmodus ergibt, Hiernach unterscheiden wir :

1. Die Meningo-Enzephalitische Form.

Hierzu sind die meisten konnatalen Fälle zu rechnen, doch auch die Erwachsenen-Toxoplasmose von N o e t z e l, E i c k e, H o o p e r und G r a n z sind auf diesem Weg zustande gekommen. N o e t z e l betont selbst die Ähnlichkeit seiner Beobachtung mit konnataler Toxoplasmose, wobei lediglich die Verkalkungen fehlten.

2. Die Form der metastatischen Herdenzephalitis.

Hierzu muß man folgende Fälle rechnen: Arendt; Callahan; Frankè und Horst; Guimaraes; Kass c.s.; Kühl; Pinkerton, Henderson (2 Fälle); Pinkerton, Weinman; Sabin; O'Reilly; Prick c.s.; Parnitzke; Budzilovich; Scheidegger.

3. Die Form der großen Toxoplasma granulome.

Ihr liegt ebenfalls eine metastatische Herdenzephalitis zugrunde, doch überwiegen in diesen Fällen die proliferativen Vorgänge über die entzündlichen, so daß der Eindruck eines neoplastischen Wachstums entstehen kann. Als Beispiele für diese Form dienen die Mitteilungen von Weiß und Krücke, Diezel und Seitelberger.

Zwischen den einzelnen Typen gibt es fließende Übergänge.

III. Pathogenese.

Wolf, Cowen und Paige sahen in den Granulomen die erste Antwort auf die Erregerinvasion. Sie hielten die Gefäßgranulome für eine direkte Abwehrreaktion gegen das aktive Durchdringen der Gefäßwand seitens des Erregers. Wo diese Gefäßabwehr nicht zustande kommt, reagiert das Parenchym mit intensiver Entzündung und Nekrose. Die enorme periventrikuläre Reaktion läßt sich nach Ansicht der Autoren dadurch erklären, daß das Gewebe hier breit auf dem Liquorweg befallen werden kann, so daß die Gefäßschranke wegfällt.

Frenkel führt diese periventrikulären Veränderungen auf eine Antigen-Antikörperreaktion zurück. Der antigenreiche (toxoplasmenhaltige) Liquor dringt in das der schützenden Ependymmembran beraubte Hirngewebe ein. Durch die im Serum enthaltenen neutralisierenden Antikörper komme es zu der nekrotisierenden Vaskulitis in Umgebung des Ventrikels, die morphologisch mit der bei allergischen Reaktionen übereinstimme.

W o l f, C o w e n u n d P a i g e suchen die Ursache für die Entstehung der Nekrosen in der direkten Toxinwirkung der Toxoplasmen. E s s b a c h denkt an eine toxische Schädigung des terminalen Strombahnnetzes mit anschließender Stase, Thrombose und Nekrose der Gefäßwand. W e r t h e m a n n u. a. nehmen phlebitische Prozesse mit Thrombosenbildung als auslösenden Faktor an. W e i ß e u n d K r ü c k e machen zusätzlich die parasitenbedingten arteriellen Veränderungen neben einer direkten Erregerwirkung verantwortlich.

Die Ausbreitung wird übereinstimmend als hauptsächlich hämatogen angesehen. Trotzdem muß gerade bei der meningo-encephalitischen Form und dem massiven Einbruch in periventrikuläres Gebiet an eine Ausbreitung über den Liquor gedacht werden (345). Klinisch wurde oftmals der Erreger aus dem Liquor isoliert.

Durch die hämatogene Aussaat versteht sich die disseminierte Lage der Granulome, andererseits bleibt die Bevorzugung der grauen Substanz dadurch ungeklärt. K o c h, S c h o r n u n d U l e weisen darauf hin, daß die graue Substanz besonders gefäßreich sei und meinen: "es spricht vieles dafür, daß die Angioarchitektonik der Rinde gewissermaßen eine Leitschiene für die sich ausbreitende Entzündung darstellt und als wesentlich mitwirkender Faktor für die besondere bandartige Form der Herde verantwortlich zu machen ist."

Die in keinem älteren Herd fehlende Kalkbildung ist offenbar durch die eiweißreiche seröse Exsudation bedingt, die ein günstiges Milieu darzustellen scheint (75).

W e i ß e u n d K r ü c k e sehen den Ablauf der Toxoplasmaencephalitis in drei Phasen:

1. Phase der serösen oder hämorrhagischen Exsudation durch die Gefäßwandschädigungen bis zum Verschuß der Lichtung oder Thrombose.
2. Phase der entzündlichen Reaktion mit Proliferation des mesenchymalen und ektodermalen Stützgewebes (Granulombildung).
3. Phase der Reparation mit Vernarbung, Cystenbildung und Verkalkung .

Hauptteil.

I. Material und Methoden.

Für unsere Untersuchungen stand formolfixiertes Material zur Verfügung, das vorwiegend in großen Übersichtsschnitten (Hemisphären oder Doppelhemisphären) in Paraffin eingebettet wurde.

Als Färbungen wurden angewendet : HE, Kresyl, Heidenhain-Wölcke, Bodian, Perdrau, Elastica van Gieson, Holzer, PAS, Phloxin-Wasserblau und Fibrin.

Als Untersuchungsmaterial dienten 3 Erwachsenenengehirne, wobei daneben als Vergleichsmaterial mehrere kindliche Gehirne mit nachgewiesener Toxoplasmose zur Verfügung standen.

II. Kasuistik.

1. Fall : A. K. 53 Jahre.

Anamnese : Eine 53-jährige Frau erkrankt plötzlich mit Schwindelanfällen von 10-minütiger Dauer, die immer häufiger werden. Daneben besteht Müdigkeit, später tritt heftiges Erbrechen und eine Parese im rechten Arm auf. Beim Gang mit offenen Augen weicht die Patientin nach rechts ab. Psychisch ist sie ratlos und affektinkontinent. Sie ist zeitlich leidlich gut orientiert, aber das Sprachverständnis fehlt und sie erkennt vorgehaltene Gegenstände nicht.

Im Liquor finden sich 10 Lymphocyten. Eiweiß, Nonne, Apelt positiv. Takata-Ara Luestyp. Mastix 33, 2, 2, 1, 1, 1, 0.
Tbc-Kultur, negativ.

Wassermann negativ.

Enzephalographie : Auf der AP Aufnahme ist Luft nur in den 3. Ventrikel eingedrungen, sonst keine Füllung des Ventrikelsystems. Geringe Luftansammlung in der Cysterna interhemisphärica. Ziemlich klar erkennbar wird eine Verbiegung des Septums nach rechts. Auch bei weiteren 3 Kontrollaufnahmen kommen die selben Verhältnisse zur Darstellung.

Arteriographie : Auf dem AP Bild ist die arterielle Phase z. T. schon etwas durch die venöse überlagert. Karotidsyphon etwas zusammengedrückt. Auf dem Seitenbild ist es zu einer Doppelfüllung der Art. cer. ant. pericallosa und callosa marg. gekommen. Auch die Arteria cer. media zeigt Doppelfüllung, d.h. auch die nicht arteriographierte Seite hat sich gleichfalls mitgefüllt. Bemerkenswert ist eine deutliche Abknickung der Art. pericallosa links gegenüber rechts. Auch verläuft die Sylvische Grube links abgedrängt nach unten, während die Sylvische Grube der rechten Seite zwar auch etwas flach, aber nicht sicher pathologisch verläuft. Der Karotidsyphon ist etwas zusammengedrückt.

Die Patientin wurde zunehmend stumpfer und teilnahmslos, erbrach viel, war zeitweilig verwirrt und kam in völligem Verfall - etwa 8 Wochen nach Krankheitsbeginn - ad exitum.

Klinische Diagnose : Verdacht auf Hirntumor.

Neuropathologischer Befund :

Makroskopisch :

Der Sekant, Dr. BERGHAMMER der Landesnervenklinik Andernach, von dem das Gehirn freundlicherweise zur Untersuchung überlassen wurde, hatte nach dem makroskopischen Befund an das Vorliegen eines Tumors gedacht. Sein Befund der Sektion des formolfixierten Gehirnes sei wegen der Seltenheit der bisherigen Beobachtungen im Auszug wiedergegeben :

"Schon beim ersten Frontalschnitt zeigen sich 3 cm hinter dem linken Stirnpol 2 mal 1 cm große braun-rötlich erscheinende Tumorherde, die in ihrem Zentrum erweicht sind. Der Herd liegt nahe an der Oberfläche im Gyrus frontalis und breitet sich auf dem 2. Schnitt nach rückwärts ziehend bis zu Kleinfingerkuppengröße aus. Beim 3. Schnitt, der die Vorderhörner trifft, ist von der Geschwulst nichts mehr zu sehen, es zeigt sich jedoch eine starke Schwellung im Mark, die auch auf dem nächsten Schnitt, der in Höhe der vorderen Kommissur liegt, sichtbar ist. Bei dem Schnitt, der die Foramina Monroi trifft, zeigen sich rechts Erweichungen im Linsenkern und Claustrum bis an die innere Kapsel reichend. Die graue Substanz der Insel ist ebenfalls von Geschwulstmassen durchsetzt. Links im Gyrus cinguli findet sich ein erbsengroßer Tumor. Dieser Tumor erstreckt sich noch weiter nach rückwärts bis zur Schnitthöhe der Massa intermedia.

Gleichzeitig beginnt im Mark des linken Scheitellappens ein neuer Tumor, der die innere Kapsel und den lateralen Kern des Thalamus erfaßt. Weiter nach rückwärts bis zum Abzweigen des Unterhornes nimmt der Tumor an Volumen stark zu und dringt dort in die Basis des Schläfenlappens vor. Im Inneren des Tumors sind Erweichungs- und Blutungsherde sichtbar. Der Tumor reicht links bis in den hinteren Hirnpol. Im rechten Hinterhorn unterhalb der Fissura calcarina zeigt sich ein erbsengroßer weißglänzender spektakulärer Tumor.

Die Gyri erscheinen abgeplattet, eine Verschmälerung der Sulci ist deutlich erkennbar. Bei den Schnittbildern ist eine Septumverdrängung nach rechts deutlich erkennbar."

Histopathologischer Befund :

Bei dem vermeintlichen Tumorgewebe handelt es sich, wie die Untersuchung überraschenderweise ergab, um große gummaähnliche Granulome mit zentraler Nekrose und einem Randwall von Granulationsgewebe, das mit unscharfer Begrenzung auf das benachbarte Gewebe übergeht (Abb. 1a).

Erreger waren besonders in der äußeren Randzone reichlich vorhanden, sowohl Pseudocysten wie einzelliegende Formen. Exsudation eines eiweißreichen Plasmas in den Maschen des Subarachnoidalgewebes und innerhalb des Hirngewebes besonders in der Marksubstanz sind in Verbindung mit herdförmigen Aufhellungen des Markes und stellenweise auch der U-Fasern ein auffälliger Befund (Abb. 1b).

Die Exsudationen finden sich auch sowohl im Bereich der z. T. durch Arteriitis und Phlebitis erheblich veränderten Gefäße als aber auch unabhängig von den großen und zahlreichen kleinen Toxoplasmosegranulomen der Rinde und der Rindenmarkgrenze.

Während im Markscheidenpräparat eine mehr diffuse Lichtung der Markscheiden erkennbar wird, treten in der PAS Färbung die multiplen herdförmigen Aufhellungen in der gleichen Region deutlich hervor.

Epikrise :

53-jährige Frau erkrankt plötzlich mit Schwindel, Erbrechen, spastischer Parese des rechten Armes, zunehmender Stumpfheit und kam unter den

Erscheinungen eines Hirntumors ad exitum. Pathologisch-anatomisch fand sich eine disseminierte Encephalitis mit ausgedehnten kleinen und großen Granulomen in Mark und Rinde mit Bevorzugung des subcorticalen Markes. Ausgedehnte frische Nekrose ohne Granulationswall, aber mit hochgradigem entzündlichen Ödem, besonders im Mark, in der gleichen Region. Zahlreiche kleine Granulome am Rande der Nekrosen.

Diffuse und herdförmige Entmarkungen besonders in der Nachbarschaft der Granulome.

2. Fall : I.D. 54 Jahre. MPI Nr.2431.

Anamnese : Die 50-jährige Patientin erkrankt an einer Erkältung mit Schnupfen, Husten, Heiserkeit. Einige Zeit danach bemerkt sie, daß ihre rechte Mandel angeschwollen war. Wegen Verdachts auf einen Tumor wird die Mandel operativ entfernt. Die histologische Untersuchung bestätigte den Verdacht nicht. 8 Monate nach Beginn der Erkrankung wird die linke Mandel entfernt, da sie kurz nach der ersten Operation angeschwollen war. 11 Monate später bemerkt die Patientin eine Verdickung am rechten und linken Kieferwinkel. Eine Probeexcision ergibt den Verdacht : "Leukämische oder aleukämische Lymphadenose". 1 Jahr später wurde wegen "Wucherungen im Nasen-Rachen-Raum" eine weitere Probeexcision am Zungengrund mit dem erneuten Verdacht einer Systemerkrankung des lymphocytären Gewebes vorgenommen.

Im Laufe von 5 Monaten hatten die Schwellungen im Nasen-Rachen-Raum derart zugenommen, daß Atembeschwerden auftraten und eine erneute Operation durchgeführt wurde. Die histologische Diagnose lautete wieder : "Lymphadenose". Es folgt Einweisung in die II. Universitätsklinik in Frankfurt.

Befund : An der rechten Halsseite und am rechten Kieferwinkel sind derbe, große, indolente Lymphknotenschwellungen tastbar. Auf der linken Seite sind die Befunde nicht so ausgeprägt. Generalisierte Lymphknotenschwellungen sind nuchal, beiderseits supraclavikulär und axillar palpabel.

Die Milz ist um 3 Querfinger vergrößert, die Leber überragt den Rippenbogen um 1 - 1 1/2 Querfinger.

Laryngologisch waren im gesamten Pharynxbereich multiple Schwel-

lungen nachweisbar. Die histologische Untersuchung eines Lymphknotens der rechten Halsseite ergab die Diagnose : "Initialbild einer Lymphogranulomatose".

Im Sternalmark bestand eine ausgeprägte Markeosinophilie. Sonst war kein pathologischer Befund zu erheben.

Die Therapie mit insgesamt 52 mg Sinalost und Röntgenbestrahlungen brachte eine Besserung, Entlassung der Patientin nach 2 Monaten.

3 Wochen später aber spürte sie plötzlich Übelkeit und es trat ein starker Schwindel auf. Nach 2 Tagen folgte starkes Erbrechen besonders bei Lagewechsel. Auch der Schwindel verstärkte sich, wenn die Patientin aufstand. Die Temperatur war nicht erhöht. Es habe sich eine starke Gewichtsabnahme bemerkbar gemacht.

Dieses Mal kam die 54-jährige Frau in reduziertem Allgemeinzustand zur Aufnahme. Anfangs bestand kein Fieber. Die peripheren Lymphknoten zeigten jetzt keine wesentliche Vergrößerung, eine Probeexcision wurde nicht vorgenommen.

Leber und Milz waren diesmal nicht vergrößert. Es bestand eine konstante Fallneigung nach links. Sonst waren keine neurologischen Ausfallerscheinungen festzustellen. Lediglich ein Endstellnystagmus konnte erhoben werden. Da eine Innenohruntersuchung keinen krankhaften Befund ergab, legte man den Erscheinungen eine cerebellare Ursache zugrunde, obwohl sonst keinerlei Herdsymptome bestanden. Am Augenhintergrund konnte kein pathologischer Befund erhoben werden. Auch die Schädelröntgenaufnahme brachte keine Aufklärung.

Da die histologische Diagnose einer Lymphogranulomatose vorlag, vermutete man intracerebellare Granulomherde.

Weitere Befunde : BSG 15/42, absolute Lymphopenie von 2 % bei Linksverschiebung der Granulocyten. Alle übrigen Laborwerte waren im Bereich der Norm.

Eine Behandlung mit Endoxan und später mit Mitomen wurde eingeleitet. Nach einer leichten Besserung verschlechterte sich der Zustand bald und es traten Sehstörungen mit Doppelbildsehen sowie eine auffällige Schläfrigkeit auf. 3 Monate nach der Aufnahme trat plötzlich das Bild eines "cerebralen Insultes" auf und die Patientin starb kurz danach an zunehmender Kreislaufrschwäche im Alter von 54 Jahren.

Körpersektion : Sie ergab : Weiche Milzschwellung mit grauroten, hyperplastischen Follikeln; graurote Schwellung einzelner axillärer und inguinaler Lymphknoten; graurotes Mark in sämtlichen Wirbelkörpern, im Sternum und im Femur; Lungenödem. Chronisch-catarhalische Bronchitis; Hypertrophie und Dilatation des rechten Herzventrikels, spaltförmig offenes Foramen ovale; Zustand nach alter Tonsillektomie beiderseits; Reste retikulärer Lappung; gestielter Cervixschleimhautpolyp.

Die histologische Untersuchung der Körperorgane ergab keinen Hinweis auf das Vorliegen einer Toxoplasmose.

Neuropathologischer Befund.

Makroskopisch :

Die weichen Häute sind über der Konvexität beider Großhirnhemisphären gleichmäßig grauweiß getrübt. Längs der Gefäße finden sich weiße Begleitstreifen und stellenweise knötchenförmige weißgraue Verdichtungen. Über der Hirnbasis und dem Kleinhirn sind die Leptomeningen ebenfalls diffus getrübt.

Die Großhirnwindungen sind verbreitert und abgeplattet, die Furchen verstrichen. Die Hirnbasisarterien zeigen ganz vereinzelt weiße Beete in der Intima. Auf Frontalschnitten durch das Großhirn sieht man eine Einengung der Ventrikel, deren Ependym stellenweise eine stark ausgeprägte netzartige Zeichnung aufweist. Das Großhirnhemisphärenmark ist beiderseits verbreitert, die Rindenmarkgrenze scharf.

Man sieht im Pallidum und Striatum beiderseits bis zu 1 mm im Durchmesser große, scharf ausgestanzt aussehende Herde von geringer grauglasiger Beschaffenheit.

Kleinhirn : Schnitte durch das Kleinhirn zeigen eine Volumenzunahme des Kleinhirnmarkes. Es findet sich eine rostbraune Verfärbung zahlrei-

x) Herrn Prof. LAUCHE sind wir für die liebenswürdige Überlassung des Gehirns und des Befundes der Körpersektion zu besonderem Dank verpflichtet.

cher, verstreut liegender Kleinhirnrindenbezirke und eine weiche Beschaffenheit des Gewebes in diesen Bezirken. Im Bereich des Kleinhirnwurms liegen größere umschriebene rostbraune, weiche Herde. Sowohl Kleinhirnrinde als auch Mark sind hyperämisch.

Mikroskopisch.

a.) Ausbreitung der Veränderungen :

Die mikroskopische Untersuchung bestätigt zunächst das Vorliegen von Nekrosen und Granulationsgewebe im Bereich der makroskopisch erkennbaren Herde.

Darüber hinaus treten aber eine große Zahl kleiner, makroskopisch nicht erkennbarer Herde vorwiegend in der Rinde bei den verschiedenen Färbungen hervor. Am besten sind sie bei Zellfärbungen und bei PAS Bildern zu sehen. Die Herde sind regellos über die Großhirnrinde verstreut. Auf der rechten Hemisphärenseite findet man sie in der 3. Frontalwindung, im caudalen Teil der 3. Schläfenwindung und in ihrer Furche zum Gyrus fusiformis, in den oberflächlichen Rindenschichten des Gyrus temporalis medius, in der Furche des Gyrus temporalis inferior zum Gyrus hippocampi, im Windungstal zwischen Gyrus frontalis inferior und Fuß der vorderen Zentralwindung und in der Inselrinde. In der linken Hemisphäre liegen die Herde in folgenden Regionen : in der Furche zwischen 2. und 3. Frontalwindung in deren mittlerem Drittel, in der Tiefe des Sulcus olfactorius, in der Area adolfactoria, im hinteren Drittel der ersten Frontalwindung nahe der Mantelkante, in der Inselrinde und am Übergang der Inselrinde zum Gyrus temporalis superior. Bei zwei größeren Herden in der 2. Stirnwindung rechts und in einem Windungstal des Gyrus postzentralis links greifen die Veränderungen auch auf das Mark über.

Die Herde finden sich häufig in einem Windungstal und bevorzugt in der Gegend der Rindenmarkgrenze, doch kommen einige auch an der Oberfläche vor. Dabei bleibt die oberste Rindenschicht erhalten.

Auf dem Frontalschnitt durch das Kleinhirn ist schon mit bloßem Auge ein großer Herd zu erkennen, der sich vom Wurm beiderseits bis weit in den Bereich der nuclei dentati erstreckt und nach caudal beiderseits in die Flocculi eindringt (Abb. 2 a + b).

Auf dem Schnitt nahe der unteren Fläche liegen zahlreiche ausgedehnte, die normale Architektur destruierende Herde in Mark und Rinde beider

Hemisphären. Das Gewebe ist bis dicht unter die Plexuszotten des IV. Ventrikels in die Veränderungen einbezogen. Im mikroskopischen Bild weisen die weichen Häute keine Zeichen einer diffusen Entzündung auf. Nur im Bereich der großen Kleinhirnherde ist auch die Pia nicht verschont. Sie zeigt eine zellige Infiltration, die hauptsächlich aus Lymphocyten besteht.

b.) Art der Veränderungen :

Bei den großen Kleinhirnherden sind die Zentren kernarm oder kernlos und die normale Rindenkonfiguration des Kleinhirnwurmes ist nur noch an den mit Zellinfiltraten durchsetzten Piabändern zu erkennen, die das Furchenrelief einmal ausgekleidet haben. Am Rande der Herde findet sich ein zellreiches Gewebe mit zahlreichen unregelmäßig angeordneten kapillären Gefäßsprossen, die weit und blutgefüllt sind. Oft bestehen hier auch Blutaustritte.

Die zelligen Infiltrate, die zum Teil perivascular stärker hervortreten, setzen sich aus Lymphocyten, Histiocyten, Fibroblasten, Hortegazellen, gelegentlich polymorphkernigen Leukocyten und Plasmazellen zusammen. Am Rande der Herde liegen Fettkörnchenzellen, im benachbarten noch gut erhaltenen Gewebe gewucherte Astrocyten.

Der Gewebszusammenhalt ist im Zentrum der Veränderungen durchbrochen. Einzelne Gewebsinseln sind von anderen abgetrennt. Selbst in der zellreichen Körnerschicht entstehen Lücken. In den Maschen dieses aufgelockerten Gewebes haben sich feine Fibrinfasern dargestellt. In Gebieten vollständiger Nekrosen ist Kalk in Form einzelner Tropfen oder als Konglomerat ausgefällt.

An diesen Stellen, die sich in der Zellfärbung homogenisiert darstellen, sind im Perdrau-Präparat vermehrt retikuläre Fasern und in derastica van Gieson-Färbung gewucherte kollagene Fasern im Gewebe vorhanden. Im Herdbereich sind auch die Gefäße schwer verändert. Ihre Wand ist kernarm oder kernlos, hyalin oder fibrinoid umgewandelt. Die Gefäßwände sind zum großen Teil völlig umgebaut, Media und Adventitia nicht mehr zu erkennen. Die Intima ist hochgradig proliferiert, die Gefäßwand besteht aus retikulären und kollagenen Fasern, die Gefäßlichtung ist hochgradig verengt oder verschlossen. Subendotheliale Verquellungen, die sich vor allem an den Gefäßen im Randgebiet der Herde finden, entrunden und verengen die Lichtung der Gefäße.

Die Parenchymschädigung ist nachweisbar im Kresyl- und Markscheiden-

präparat und bei der Silberimprägnation nach Bodian. Im Zentrum der Herde sind Nervenzellen, Gliazellen und Markscheiden fast vollständig zugrunde gegangen. Ebenso die Achsenzyylinder. Im Markscheidenpräparat erscheinen die Herde größer als bei den anderen Färbungen, da perifokal eine erhebliche Entmarkung besteht. Die Achsenzyylinder sind hier deutlich besser erhalten, ebenso die Nervenzellen, die besonders an der Grenze zum gesunden Gewebe an einzelnen Stellen das Bild der "ischämischen Nervenzellveränderung" zeigen.

In der Nachbarschaft der Herde mit ihren Wucherungen retikulärer Fasern sind in der Gliafaserfärbung nach Holzer gewucherte Gliafasern besonders in Molekular- und Körnerschicht zu sehen.

Die disseminierten kleinen Herde im Großhirn zeigen im mikroskopischen Bild alle das gleiche Aussehen. Das Zentrum wird von teils vollständigen, teils unvollständigen Nekrosen eingenommen, der Rand setzt sich aus Granulationsgewebe zusammen, wobei die vorherrschenden Zellen Lymphocyten sind. Daneben kommen Plasmazellen, Fibroblasten, Mikrogliazellen und vereinzelt polymorphkernige Leukocyten vor. Auch liegen in diesem Gebiet vermehrt Fettkörnchenzellen. Am äußersten Rande wuchern Astrocyten. Auch im Gebiet vollständiger Nekrosen ist der Gewebszusammenhang erhalten geblieben. Die runden oder ovalen Herde sind oft von einem spongiösen Randsaum begrenzt.

Außerhalb des Granulationswalls liegen zahlreiche runde Zellanhäufungen, die in den meisten Fällen um ein Gefäß orientiert sind. Sie bestehen aus Lymphocyten, Epitheloidzellformen, spindel- oder stäbchenförmigen Zellen und einzelnen Zellen mit ovalem blassem Kern. Mehrere dieser kleinen Granulome sind bereits wieder nekrotisch. In frischeren Herden ist eine Schichtung nicht so ausgeprägt. Man sieht aufgelockertes Granulationsgewebe mit einzelnen nekrotischen Bezirken dazwischen. Am Übergang zum gesunden Gewebe liegen die oben erwähnten kleinen Granulome.

c.) Erregerbefunde :

Im Kleinhirn finden sich in den Randgebieten der Herde, wo noch wenig oder gar keine Veränderungen zu sehen sind, zahlreiche Toxoplasmen sowohl einzeln als auch in Form von Pseudocysten. Sie bevorzugen die Molekularschicht, was jedoch auch darin begründet sein mag, daß sie, zumindest als freie Formen, in der Körnerschicht schwieriger nachzuweisen sind. Eine sichere Beziehung zu bestimmten Zelltypen läßt sich nicht

erkennen. Wir sehen sie jedoch niemals in Purkinjezellen. Sie liegen entweder in direkter Beziehung zu einem kleinen Granulom, jedoch kommen diese nicht ganz so häufig vor wie im Großhirn. Oftmals findet man sie aber auch am Rande oder innerhalb kleiner spongiöser Maschen in sonst reaktionslosem Gewebe. Pseudocysten liegen bevorzugt in Gebieten mit schon ausgeprägter Gewebsreaktion.

Zweimal konnten wir eine große Parasiteninvasion freier Formen unmittelbar neben einer Kapillare, die keinerlei Reaktion zeigte, finden. Auch wurden sie mehrere Male direkt am Übergang von der zellig infiltrierten Pia zur obersten Rindenschicht beobachtet.

Im Großhirn gelingt der Erregernachweis nur nach langem Suchen in einzelnen Herden.

Epikrise :

50-jährige Frau erkrankte nach einer banalen Erkältung mit Schwellungen der Mandeln und des übrigen lymphatischen Gewebes des Nasen-Rachen-Raums, die mehrfach operativ entfernt werden. Histologische Diagnose : Lymphadenose. Bei einer späteren stationären Aufnahme bestehen cervikale, nuchale, supraclavikuläre und axilläre Lymphknotenschwellungen. Die Milz und Leber finden sich vergrößert. Die histologische Diagnose an einem extirpierten Lymphknoten lautet jetzt : "Initialbild einer Lymphogranulomatose" ^{x)}. Unter Sinalost und Röntgenbestrahlung tritt eine vorübergehende Besserung ein, Lymphknotenschwellungen und Hepatosplenomegalie verschwinden.

3 Monate vor dem Tod plötzliches Auftreten von Übelkeit und Schwindel, besonders bei Lagewechsel, Erbrechen. Es bestehen keine Herdsymptome. Unter dem Bild eines cerebralen Insultes mit zunehmender Kreislaufschwäche kommt die Patientin 3 1/2 Jahre nach Auftreten der ersten Erscheinungen ad exitum.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung ergibt eine disseminierte metastatische nekrotisierende Enzephalitis mit kleinen Granulomen im Großhirn und mehreren konfluierenden großen Granulomherden in Kleinhirnmark und Rinde.

x) L e n n e r t hat bei einer Nachuntersuchung des exstirpierten Lymphknoten anhand der histologischen Bilder eine atypische Lymphknotentoxoplasmose diagnostiziert. Seiner Ansicht nach bestand kein Anhalt für einen Morbus Hodgkin.

Der 52-jährige Patient bemerkte eine starke Schweißbildung am Kopf und im Bereich des Schultergürtels, die früh morgens besonders stark war. Dazu klagte er über stechende Schmerzen unter beiden Rippenbögen und eine geringe Belastungsdyspnoe. Sein Leibesumfang hatte beträchtlich zugenommen. Außerdem fiel ihm eine schmerzhaft verdickte linke Hoden auf. Während und nach dem Stuhlgang bestand leichtes Afterbrennen.

Bei den Untersuchungen ergab sich eine mäßige Adipositas, eine allgemeine Gefäßsklerose, ein Lungenemphysem und ein basaler Pleuraerguß links. Die Leber war handbreit unter dem Rippenbogen tastbar, die Milz ebenfalls erheblich vergrößert. Am linken Oberschenkel fand sich eine ausgeprägte Varikosis, am linken Unterschenkel lag eine beginnende Varizenbildung vor. Es bestanden geringe Knöchel- und Unterschenkelödeme vorwiegend links.

Die linke Kieferwinkeldrüse war kleinbohnen groß, es bestanden deutliche Lymphknotenschwellungen bis taubenei groß in beiden Axillen, außerdem waren die Leistenlymphknoten beiderseits geschwollen.

Aus dem histologischen Befund eines extirpierten Lymphknotens aus der Axilla wurde die Diagnose: "Großfollikuläres Lymphoblastom (BRILL-SYMMERS)" gestellt. x)

Weitere Befunde: BSG 17/43.

Leukocyten: 25 100, davon 18 % Seg. und 82 % Lymphocyten.

Die Elektrophorese ergab eine Dysproteinämie Typ II mit angedeutet vermehrt aufgetretenen alpha-Globulinen.

Es wurde eine Behandlung mit Leukeran eingeleitet. Die Milzschwellung ging daraufhin zurück, die Lymphocyten fielen auf 28 %, die Monocyten stiegen von 3 % auf 11 %. Der Pleuraerguß hatte jedoch weiter zugenommen, so daß mehrfach punktiert wurde. In den folgenden Monaten besserte sich das Zustandsbild zunehmend. Leber- und Milzschwellung gingen weiter zurück, die Lymphknotenverdickungen verschwanden vollkommen. Die Leukocytenwerte fielen unter der Behandlung auf 2-3000 ab, später sogar unter 2000.

x) S a n d r i t t e r äußerte in einer Nachuntersuchung des Lymphknotenpräparates, daß differentialdiagnostisch eventuell eine "lymphatische Hyperplasie" in Erwägung zu ziehen sei.

15 Monate nach Beginn der ersten Symptome bemerkte der Patient eine zunehmende Schwäche im rechten Bein, auch die rechte Hand war ungeschickter als vorher. Es entwickelte sich zunehmend eine Sprachstörung: die Sprechweise wurde unartikulierte, verworren, es kam zu Paraphasien; die Wortfindung war nicht gestört. Der Gang war rechtsseitig spastisch. Es bestand eine Stauungspapille, die von anfangs 2-3 dptr auf 4-5 dptr anstieg, auf beiden Seiten, links mehr als rechts. Die Sprache wurde immer unverständlicher die Schwäche der rechten Seite ging zunehmend in eine Hemiparese über. Es stellten sich Schmerzen in der linken Kopfseite ein.

Die Carotisangiographie links ergab den Verdacht eines Tumors im Schläfenlappen. Im EEG bestand ein Anhalt für einen linksseitigen temporalen Tumor. Das Röntgenbild war unauffällig.

Der Patient wurde zunehmend benommen, seine Stimmungslage war euphorisch.

13 Tage vor dem Tod trat Fieber auf, der Patient war teilweise nicht mehr ansprechbar. 4 Wochen nach der Aufnahme verstarb er unter Kreislaufversagen.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll ^{x)}.

Zustand nach behandelter Systemerkrankung der Lymphknoten. Großer derber Milztumor. Lungenödem, Bronchopneumonische Herde in beiden Unterlappen, katarrhalische Tracheobronchitis und eitrige Bronchiolitis in beiden Unterlappen. Einzelne Pleurapetechien beiderseits. Fettherz. Dilatation des rechten Herzventrikels, geringe nicht verengende Coronarsklerose. Mäßige, vorwiegend periportale Bindegewebsvermehrung der Leber. Geringer Ikterus der Leber.

Mikroskopischer Befund :

Nach den vorliegenden histologischen Untersuchungen der Lymphknoten, der Milz und der Leber läßt sich eine Brill-Symmers-Erkrankung nicht mehr verifizieren.

x) Herrn Prof. ROTTER sind wir für die liebenswürdige Überlassung des Gehirns und des Befundes der Körpersektion zu besonderem Dank verpflichtet.

Neuropathologischer Befund.

Makroskopischer Befund :

Das Gehirn ist blaß. Über den vorderen Partien der Großhirnkonvexität sind die weichen Häute gering sulzig trüb. Auf Frontalschnitten durch die linke Großhirnhemisphäre hebt sich im Bereich des vorderen Nucleus caudatus, rückwärtig auf Putamen, Capsula interna und Thalamus übergreifend, deutlich ein Bezirk ab, der teils gelblichweiß, teils rosa verfärbt ist. Das gesamte Herdgebiet wölbt sich bis über die Mittellinie nach rechts vor. Der linke Seitenventrikel ist spaltförmig verschmälert und nach rechts verdrängt. Das Marklager der gesamten linken Hemisphäre ist erheblich verbreitert. In der Höhe des linken Hinterhorns reicht der veränderte Bezirk bis in die Ventrikelwand, wo das gelatinös aussehende Granulationsgewebe das Ventrikellumen einengt.

Mikroskopischer Befund :

Untersucht wurden folgende Blöcke : Doppelhemisphäre mit Striatum, Doppelhemisphäre mit hinterem Thalamus, Frontalscheibe links mit Infundibulum, Frontalscheibe links mit hinterem Ammonshorn, Doppelhemisphäre frontal, 2 x Doppelhemisphäre mit beginnendem Striatum, 1 x Frontalscheibe links mit Ammonshorn, 1 x Occipital-scheibe beiderseits, 1 x Occipital links, 1 x Mittelhirn, 1 x Kleinhirn mit Medulla, 1 x Kleinhirn mit Brücke, 2 x Kleinhirn, 1 x Brücke.

a) Ausbreitung der Veränderungen :

Außer dem großen Granulom im Thalamus links (Abb. 2 und 4) finden sich zahlreiche mittelgroße und kleine Herde in beiden Großhirnhemisphären und in der Kleinhirnrinde. Sie bevorzugen die Rinde und vor allem die Rindenmarkgrenze und liegen oftmals am Boden von Windungstälern.

Die Größe der Herde schwankt von 1 1/2 cm im Durchmesser großen Granulomen über makroskopisch eben noch erkennbaren kleinen Flecken bis zu mikroskopisch sichtbaren kleinsten Prozessen. Die meisten Herde sind etwa stecknadelkopfgroß und makroskopisch eben wahrnehmbar. Die Herde sind sowohl im Frontal- wie im Occipital-Parietal- und Temporallappen gleichermaßen regellos verteilt.

Im Kleinhirn liegen nur einzelne kleine runde Herde in der Rinde. Meistens breiten sie sich beiderseits eines Windungstales in der Molekularschicht aus, dringen aber auch ein deutliches Stück bis in die Körnerschicht vor. Die angrenzende Pia ist dicht infiltriert und verklebt beide Windungen miteinander. Oftmals ziehen die Herde streifenförmig von der Pia bis in die Körnerschicht. Während über Konvexität und Basis des Großhirns keine nennenswerten Zellinfiltrationen vorkommen, sind die weichen Häute über der Basis des Kleinhirns und vor allem in Bereich der Kleinhirnbrückenwinkel dicht infiltriert. Gleichzeitig besteht eine ausgeprägte Phlebitis. Im Gegensatz zu den Arteriitis, die mehr die Adventitia betrifft, ist bei den Venen die gesamte Wand infiltriert. Auch über der Konvexität sieht man im Subarachnoidalraum allerdings weniger ausgeprägte Infiltrate aus Lymphocyten, Histioocyten und Makrophagen. Teilweise greifen die Veränderungen auf die Molekularschicht über. Im Kresylpräparat zeigt sich an manchen Stellen eine Anhäufung von Plasmazellen in der Pia, die sich perivaskulär bis in die Molekularschicht verfolgen läßt. Auch im Bereich der Brücke fällt eine herdförmige Meningitis auf.

Das Ependym des III. Ventrikels ist besonders in der Nachbarschaft des großen Granuloms schwer verändert. In den Seitenventrikeln sind die Ependymzellen intakt, während im IV. Ventrikel, vor allem im Bereich des Recessus lateralis, entzündliche Infiltrationen und kleine Granulome mit und ohne Erreger vorkommen.

b) Art der Veränderungen :

Der mikroskopische Befund des großen sowie der zahlreichen kleinen Granulome stimmt mit den in Fall I und II beschriebenen weitgehend überein. Es fällt lediglich auf, daß bei der Zusammensetzung des Granulationsgewebes die Zahl der Leukocyten infolge der Leukopenie weitgehend zurücktreten. Hier sollen nur noch Veränderungen mitgeteilt werden, die in den anderen Fällen fehlen.

Ein übereinstimmender Befund sei noch zunächst erwähnt : die herd- und streifenförmigen Entmarkungen in den Großhirnhemisphären in der Nähe von Granulomen mit Wucherung der Mikroglia (Abb. 5a und 5b).

Im Bereich des Gyrus rectus rechts liegt auf dem Frontalschnitt ein 1 zu 2 cm großes nekrotisierendes Toxoplasmagranulom. In der unmittelbaren Nachbarschaft des Herdes finden sich relativ geringfügige landkartenartig begrenzte Markherde, die besonders deutlich durch ihre blasse Färbung im PAS und im HE Präparat hervortreten. (Abb. 5a). Die Herde sind

wesentlich ausgedehnter auf einem Schnitt verstreut. Herde in Rinde lag auf den Frontalpol hin. Sie sind streifenförmig, ausgezogen. Im Mark der einzelnen Windungen sind sie kleiner, im tiefen Mark großflächiger. Auffälligerweise treten diese Herde im Markscheidenbild nicht deutlich hervor, hier sieht man lediglich eine diffuse Aufhellung. Bei stärkerer Vergrößerung sind allerdings die Veränderungen an den Markscheiden deutlich. Man sieht Auflockerungen und hochgradige Auftreibungen, während im Bodianpräparat in diesen Herden noch zahlreiche Achsenzylinder erhalten sind. Bei der stärksten Vergrößerung ist auch die Grenze zum gesunden Gewebe im Bodianbild nicht so scharf wie im HE und PAS-Präparat.

Es finden sich keine oder nur noch sehr geringe Mengen der normalerweise PAS positiven Substanzen in diesem Bereich. Im PAS, HE und Bodianbild sind Veränderungen astrocytärer Elemente vorhanden (Abb. 5b). Das Plasma dieser Astrocyten ist homogenisiert, ihre Kerne sind progressiv verändert. Mitosen sind nicht vorhanden. Außer diesen sicher astrocytären Zellen finden sich besonders perivaskulär einzelne Histiocyten. Im Herdbereich, aber auch am Rande und im unveränderten Gewebe trifft man auf Venen mit sektorförmig oder ringförmig lymphocytär infiltrierter Wand. Die Wand der Kapillaren ist im Herdbereich, besonders im PAS-Bild verquollen. Plasmaexsudate wie im Bereich der Granulome sind nicht nachzuweisen, ebensowenig Pseudocysten oder einzelne Erreger. Nur gelegentlich sieht man perivaskulär oder interstitiell kleine Blutaustritte. Häufiger als in anderen Abschnitten sind erythrocytenfreie plasmagefüllte Gefäße.

Ungewöhnlich und mit den anderen Fällen nicht vergleichbar, waren frische Nekroseherde (Erbleichungsherd), die sich bei einem Granulom, dessen Zentrum im Bereich der weichen Häute lag, auf Rinde und Mark der angrenzenden Hirnwindungen ausdehnten. Hier fanden sich auch zahlreiche ischämische Zellveränderungen (Abb. 6a und 6b).

Die Gefäße in den Zentren der Granulome zeigen die gleichen Veränderungen wie in allen Herden mit Einengung der Lichtung, jedoch ohne sicheren thrombotischen Verschuß.

In der Umgebung dieses Herdes fanden sich auffällig große Pseudocysten.

In der Randzone des großen Granuloms finden sich massenhaft Parasiten, die in verschiedenen Zelltypen anzutreffen sind, in mesenchymalen Zellen sowie im Adventitiarum eines Gefäßes (Abb. 7 a).

Besondere Verhältnisse liegen an dem Randabschnitt des Granuloms vor, der auf das Ependym übergreift. Ependymzellen sind nur noch wenige erhalten geblieben. Ganze Strecken des subependymalen Gewebes enthalten keine Kerne mehr oder nur noch Kerntrümmer. Unter dieser Zone liegt ein sehr viel stärker infiltriertes Gewebe als in der übrigen Randzone, das an manchen Stellen auch kontinuierlich mit der Oberfläche in Verbindung steht. Die Zusammensetzung dieses Granulationsgewebes ist jedoch die gleiche. Man sieht subependymale Blutungen und Plasmaexsudationen. Die Infiltrationen greifen auf die Plexuswurzel über, während im Plexus selbst nur in einzelnen Zotten zellige Infiltrate vorliegen. Erreger finden sich einzeln und als Pseudocysten im subependymalen Gewebe und in einzelnen losgelösten Ependymzellen (Abb. 7 b und 7 c).

Toxoplasmen in Nervenzellen : Abb. 8 a - f.

In der Umgebung kleinerer oder mittelgroßer Granulome sieht man innerhalb von Nervenzellen Toxoplasmen, die von Plasma und Kern der Wirtszelle durch einen mehr oder weniger deutlich sichtbaren Hohlraum getrennt sind (Abb. 8 b). Bei Silberimprägnation nach Bodian läßt sich an derartigen intrazellulären Toxoplasma-Clonen eine deutliche, im polarisierten Licht doppelbrechende Membran nachweisen (Abb. 8 e).

Epikrise :

Bei einem 52-jährigen Mann wird wegen Lymphknotenschwellungen in verschiedenen Körperregionen aus einem excidierten Lymphknoten die histologische Diagnose : großfollikuläres Lymphoblastom (BRILL-SYM-MERS) gestellt.

Eine mehrmonatige Dauerbehandlung mit Leukeran bringt eine Besserung des Allgemeinbefindens. Die Lymphknotenschwellungen verschwinden, die Leber- und Milzvergrößerung geht deutlich zurück. 15 Monate später beginnt eine Schwäche im rechten Bein und im rechten Arm, die zunehmend in eine rechtsseitige Hemiparese übergeht. Dazu stellt sich eine Sprachstörung ein. Die Carotisangiographie und das EEG ergeben den Verdacht eines linksseitigen temporalen Tumors. Der Patient wird zunehmend stumpfer und kommt unter einem Fieberanstieg unter Kreislaufversagen 17 Monate nach Beginn der ersten Symptome ad exitum.

Pathologisch-anatomisch ergibt sich eine Toxoplasma-Encephalitis in Form der metastatischen nekrotisierenden Herdencephalitis mit einem großen älteren Granulom im Thalamus links und vielen kleinen frischen

Granulomen in der Rinde und Rindenmarkgrenze des Großhirns und vereinzelt in der Kleinhirnrinde.

Lokalisierte Ependymitis im III. Ventrikel und diffusere im IV. Ventrikel und den Recessus laterales. Gleichartige Entmarkungen wie in Fall I im Mark der Großhirnhemisphären. Frische ischämische Nekroseherde in Umgebung mittelgroßer Granulome.

Toxoplasmen waren in allen Herden massenhaft sowohl als proliferative Formen als auch in "Pseudocysten", die in diesem Fall ungewöhnliche Ausmaße erreichten, nachzuweisen. Die Erreger bevorzugten mesenchymale Zellen, wurden aber auch in Nervenzellen und Endothelzellen beobachtet.

Die Symptome, sowohl die Lymphknotenerkrankung wie die neurologischen Erscheinungen finden durch den Befund einer Toxoplasmainfektion eine befriedigende Erklärung.

III. D i s k u s s i o n.

In zwei der von uns beschriebenen Fälle von Erwachsenen-Toxoplasmose begann die Erkrankung mit einer lokalen oder generalisierten Lymphadenopathie, bei der die histologische Diagnose an einen malignen Prozeß denken ließ und auch die Therapie bestimmte. Bei Durchsicht der Literatur finden sich mehrere Hinweise auf ähnlich verlaufene Fälle.

B u d z i l o v i c h schildert 1961 ein Krankheitsbild bei einem 82-jährigen Mann, das mit einer generalisierten Lymphknotenschwellung begann und bei dem zunächst die histologische Diagnose: nichtspezifische granulomatöse Lymphadenitis gestellt wurde. Nach einer zweiten histologischen Untersuchung wurde das Krankheitsbild als Retikuloendotheliose aufgefaßt. Postmortal fand sich eine generalisierte Toxoplasmainfektion, wobei sich histologisch noch Erreger im Lymphknoten nachweisen ließen.

Ähnlich verlief der Fall O' R e i l l y ' s (1954) bei einem 7-jährigen

Mädchen, das nach einer Rippenverletzung Lymphknotenschwellungen am Hals aufwies. Die histologische Diagnose lautete : Retikulosarkom. Es wurde eine Bestrahlungstherapie mit Röntgenstrahlen durchgeführt. 3 Jahre später starb das Kind und es wurde postmortal eine generalisierte Toxoplasmose festgestellt. Auch hier ließen sich noch Parasiten im Lymphknoten nachweisen.

C o n o l l y beschreibt 1963 den Krankheitsverlauf bei einer 54-jährigen Frau, der mit multiplen Lymphknotenschwellungen und erheblicher Hepato-Splenomegalie begann und die histologische Untersuchung die Diagnose eines Morbus Hodgkin ergab. Sofort wurde eine Behandlung mit Röntgenbestrahlungen eingeleitet. Im histologischen Schnittpreparat des excidierten Materials fand man eindeutig Toxoplasmen. Der Autor unterbrach zunächst die Röntgentherapie aufgrund persönlicher Hinweise von E i c h e n w a l d und G o l d s t e i n über mögliche fatale Folgen einer Röntgenbestrahlung bei einer Lymphadenitis toxoplasmotica, die fälschlicherweise als Morbus Hodgkin aufgefaßt wurde. Später führte er eine kombinierte Behandlung mit Daraprim, Sulfonamiden und Röntgenbestrahlungen durch.

S t a n t o n und P i n k e r t o n beschreiben 1953 eine Lymphadenitis bei einer Graviden, bei der die histologische Diagnose diffuse Retikulo-lose, Verdacht auf malignen Tumor, gestellt wurde. In Wirklichkeit bestand eine Toxoplasmainfektion, was durch den direkten Erregernachweis im Lymphknoten verifiziert wurde.

In den klinischen Berichten vieler der bisher durch Erregernachweis gesicherten Fälle findet man Angaben über lokalisierte oder generalisierte Lymphknotenschwellungen (114, 245, 259, 216, 93, 14, 3, 106, 24, 132).

Eine echte Kombination mit malignen Prozessen wurde nur wenig beobachtet. S i i m fand zweimal eine Kombination von Toxoplasmose mit Lymphadenopathie maligner Genese. G r a n d j e a n sah eine Toxoplasmose bei einem Peritheliosarkom. Im Fall F i n c k h bestand eine Toxoplasmose bei Retikulosarkom.

B a c h m a n n und Mitarbeiter beschreiben das Zusammentreffen einer Toxoplasmainfektion mit einem Morbus Hodgkin. Die Autoren erörtern in diesem Zusammenhang die Frage, ob ein durch Toxoplasmainfektion geschädigter Lymphknoten leichter entartet.

Aus diesen Berichten und unseren eigenen Fällen ist deutlich zu ersehen, wie schwierig die Differentialdiagnose einer Lymphadenitis toxoplasmo-

tica ist, gerade was die Abgrenzung gegen maligne Prozesse anbelangt. Darüber hinaus läßt sich Einblick in die schwerwiegenden Entscheidungen einer Therapie gewinnen, die sich unter Umständen ungünstig für den Patienten auswirkt, während ohne jegliche Behandlung eine völlige Heilung zu erwarten wäre.

In den oben erwähnten Fällen von Budzilovich und O'Reilly war eine Beteiligung des Zentralnervensystems im Rahmen der Toxoplasmose nachzuweisen. Eine Toxoplasma-Encephalitis mit Ausbildung von großen Granulomen, wie bei unseren Beispielen, hat in keinem Fall vorgelegen. Über diese Besonderheit gibt es in der Literatur nur den Fall Diezel-Seitelberger, bei dem ein tumorartiges Riesengranulom vorlag, dessen Aufbau die Unterscheidung von einer neoplastischen Wucherung schwierig machte. Die entzündlichen Veränderungen traten gegenüber den produktiven ganz in den Hintergrund.

Das Operationspräparat im Fall Bobowski und Reed läßt auch auf das Vorliegen eines großen Granulomherdes schließen.

Diezel und Seitelberger sehen in den großen Granulomen ein Kennzeichen der produktiven Entzündung bei chronischer Erwachsenen-Toxoplasmose und stellen sie den kleinen Granulomen gegenüber, die als charakteristische Gewebsreaktion bei Toxoplasmainfektion aufgefaßt werden.

Bisher wurden die Unterschiede in den Erscheinungsformen der Toxoplasma-Encephalitis des Kindesalters und des Erwachsenenalters weniger beachtet als die Übereinstimmungen.

Das Vorkommen der großen Toxoplasmagranulome ist nach den eigenen Untersuchungen und den in der Literatur vorliegenden Beobachtungen als eine besondere Reaktionsform im Erwachsenen Gehirn abzugrenzen. Die großen Koagulationsnekrosen im Kindergehirn unterscheiden sich durch ihre periventrikuläre Lage von denen beim Erwachsenen.

Die Form der Herde beim Erwachsenen erinnert mehr an Gummen oder Solitär tuberkel. Gummen sollen nach Sträussler^{x)} mehr an der Oberfläche des Gehirns liegen und mit den weichen Häuten verbunden sein, Tuberkulome mehr in der hinteren Schädelgrube, Kleinhirn, Pons und Medulla lokalisiert sein. Nach den Sammlungspräparaten des Neurologischen Institutes war eine häufigere Lokalisation das Ependym der Seitenventrikel. Die Differentialdiagnose gegenüber Gumma und Tuberku-

x) STRÄUSSLER, R.: Handb. d. spez. pathol. Anat. u. Hist. 13/2 A (1958).

lom bereitet bei unseren Beobachtungen keine Schwierigkeit durch die Anwesenheit von zahlreichen Toxoplasmen. Bei Tuberkulom und Gumma gelingt der Erregernachweis bakterioskopisch ungleich seltener. Gemeinsam ist allen drei Reaktionsformen das nicht häufige Vorkommen.

Für die Entwicklung dieser Reaktionsform bei Erwachsenen-Toxoplasmose kommt, wie schon S t r ä u s s l e r für die Syphilis des Zentralnervensystems ausgeführt hat, eine Änderung in den Immunitätsverhältnissen, " - die höher entwickelte Abwehrorganisationsform des Gumma" gegenüber der Anergie bei der konnatalen Frühluess, in gleicher Weise in Frage. Die formale Pathogenese der großen Granulome läßt sich aufgrund unserer Befunde eher deuten als die der Gummien und Tuberkulome. Während bei Tuberkulose und Lues primäre Gewebsschädigung und Ischämie als gegensätzliche pathogenetische Deutung umstritten blieb, können wir bei der Toxoplasmose beide Faktoren als pathogenetisch wirksam belegen.

Es ließen sich Erreger innerhalb von Nervenzellen mit nekrotischen Veränderungen nachweisen. Dies stimmt mit den soeben erhobenen Befunden von H a n s s o n und S o u r a n d e r ^{x)} überein, die in einer Zellkultur der Retina fanden, daß die Toxoplasmen in Nervenzellen eindringen und sie schädigen, während die Zellen mesenchymalen Ursprungs trotz massiven Erregerbefalls weniger oder überhaupt nicht geschädigt waren. Neu ist der Befund einer intracellulären Kapselbildung. Die Wand der Kapsel ist doppelbrechend. (Echte Cystenbildung?). Außerdem fanden sich bei unseren Untersuchungen aber ebenso durch die hochgradige Endarteriitis bedingte ischämische Nervenzellveränderungen. Als dritter pathogenetischer Faktor bestand eine erhebliche Permeabilitätssteigerung der Gefäße mit Exsudation von Plasmaproteinen bis zur Ausfällung von Fibrin im Gewebe. In dieser exsudativen Komponente wird der Grund für die Koagulationsnekrose auch im unreifen Gewebe wie bei den großen Granulomen in den Erwachsenengehirnen gesehen.

Bei den übrigen histopathologischen Befunden ist die zellige Infiltration bemerkenswert, die das Maß einer einfachen reparativen oder symptomatischen Entzündung übersteigt und durch ihre Zusammensetzung aus Fibroblasten, Histiocyten, Lymphocyten, Plasmazellen, polymorphkernigen Leukocyten, darunter Eosinophile, einen granulomatösen Charakter zeigt. Die Wucherung retikulärer Fasernetze ist nicht auf die perivaskulären Regionen beschränkt, sondern über den gesamten Herdbereich ausgedehnt. Ohne den Erreger-

x) HANSSON, H. A. und P. SOURANDER; Virch. Arch. path. Anat. 338, 224 (1965).

nachweis wäre die Differentialdiagnose gegenüber den retikulo-histiocytären granulomatösen Prozessen kaum möglich, worauf schon Diezel und Seitelberger verwiesen. Jedenfalls veranlassen unsere Beobachtungen zu dem Hinweis, bei den umschriebenen "retikulo-histiocytären Granulomen" nicht nur nach einer Virus- oder Pilzinfektion zu fahnden. Hierfür sprechen auch die häufigen klinischen Fehldiagnosen Retikulosarkom, Hodgkin, Brill-Symmers und andere.

In der auch im Gehirn auffälligen, enormen Proliferation mesenchymaler Zellen, bei der die Toxoplasmainfektion nicht beeinträchtigt wird, liegt der übereinstimmende und diagnostisch irreführende Faktor.

Bemerkenswert ist ferner der Erregerbefund in den Ependymzellen, besonders deshalb, weil es trotz der Anwesenheit zahlreicher Erreger in dieser Region nicht zu nennenswerten periependymalen Nekrosen wie im Kindesalter gekommen ist. Hierbei ist an ein anderes immunobiologisches Verhalten bei der Reaktion des Erwachsenengehirnes oder einen anderen Infektionsweg zu denken.

Die Pathogenese der Markveränderungen erscheint zunächst als einfache perifokale Entmarkung als Folge von Plasmaexsudation und Kreislaufstörungen einleuchtend. Zunächst war auch in größerem Abstand der Herde eine mehr diffuse Entmarkung ähnlich gedeutet worden. Der neue Befund herdförmiger Entmarkungen, die erst bei der Wasserblau-Phloxin-Färbung und im PAS-Präparat zu sehen waren, läßt sich durch die Annahme einer solchen diffusen Exsudation nicht erklären. Vergleichbare Markherde zeigten sich auch bei der Toxoplasma-Encephalitis des Kindesalters. Da keine Erreger im Herdbereich gefunden werden, ist ihre Genese durch direkte Erregerwirkung unwahrscheinlich. Es muß offen bleiben, ob bei dem Fehlen noch ausreichender Serienuntersuchungen über eventuell benachbarte Granulome (ihre Lage entfernt von der üblichen Lokalisation der Granulome spricht allerdings dagegen) oder eine unspezifische Kreislaufstörung durch den Ausfall der in das tiefere Mark führenden Gefäße bei den zahlreichen Rindenprozessen hierfür verantwortlich sind. Ähnliche Herdbildungen wurden in eigenen Beobachtungen von retikulo-histiocytären Granulomen gesehen.

IV. Z u s a m m e n f a s s u n g.

1. Nach einer Übersicht über die Literatur der Erwachsenen-Toxoplasmose wird über eigene Untersuchungen an drei Beobachtungen bei Erwachsenen im Alter von 53, 54 und 53 Jahren mit Gehirnbeteiligung berichtet.
2. Das auffälligste Merkmal der Toxoplasma-Encephalitis des Erwachsenen sind große nekrotische Granulome, in 2 Fällen im Großhirn, in 1 Fall im Kleinhirn, die als eine besondere Reaktion des Erwachsenengehirnes gegenüber der Toxoplasmainfektion aufgefaßt werden.
3. Der Befall des Nervensystems erfolgte bei unseren Beobachtungen in der Endphase der langjährigen Erkrankung, die in 2 Fällen als generalisierte Lymphknotenerkrankung begonnen hatte und klinisch sowie bioptisch als Systemerkrankung des lymphatischen Systems irrtümlich aufgefaßt wurden. Bei dem 3. Fall fehlte der Hinweis auf eine derartige Vorerkrankung. Bei allen Fällen trat der Tod infolge Toxoplasma-Encephalitis ein.
4. Bei vielen Gemeinsamkeiten in der Reaktion der angeborenen und der erworbenen Toxoplasmose hinsichtlich dem Bilde der metastatischen Herdenzephalitis mit den kleinen Granulomen, wird Wert darauf gelegt, den Unterschied der großen periventrikulären Nekrosen im unreifen Gehirn gegenüber den mehr umschriebenen nekrotisierten Granulomen beim Erwachsenen zu betonen.
5. Die formale Pathogenese der lokalen Veränderungen beruht auf einer direkten Parenchymschädigung durch die Erreger, wie einer sekundären durch die endarteriitischen und endophlebitischen Gefäßveränderungen mit der hochgradigen exsudativen Komponente. Die erhaltene Proliferationsfähigkeit des Mesenchyms und die diffuse Neubildung retikulärer Fasersetze im Zentralnervensystem charakterisieren diesen granulomatösen Prozeß. Auf die Differentialdiagnose gegenüber den retikulohistiocytären Granulomen wird hingewiesen.

Tabelle II: Toxoplasmosen beim Erwachsenen mit postmortalem Erregernachweis.

II/1

Nr.	Autor	Alter	Klinik	Patholog. Anatomie	Erregernachweis
1.	Pinkerton und Weinman	1940	22 ♂ Akuter Beginn mit Fieber, Blässe, Schwäche; Begleit. schwere Inf. mit Bartonella bacilliformis. Nach 2 W. Tod.	Nekroscheerde im Myocard; Milz stark vergrößert, Nekroscheerde; im Gehirn Rundzelleninfiltrate um Kapillaren.	Toxoplasmen in einem Herd im Gehirn. Im Myocard zahlreicher.
2.	Pinkerton und Henderson	1941	50 ♂ Akuter Beginn: Fieber, Exanthem, Durchfall; trockenes Husten; Apathie; Stumpfheit; Cyanose; Koma; Tod 5 Tage nach Aufnahme.	Lungenstauung; interstitielle Pneumonie; interstitielle Myocarditis; Nekroscheerde in Leber und Milz.	Erreger in Milz und Lunge und Herz. Gehirn durfte nicht untersucht werden.
3.	Pinkerton und Henderson	1941	43 ♀ Akuter Beginn: Fieber, Exanthem, Schwäche; Kopfschmerzen, Cyanose, Sehstör.; Dyspnoe, trock. Husten, Verwirrung; Areflexie unt. Extr. u. Abd. Tod nach 28 Tagen.	Interstitielle Pneumonie; interstitielle Myocarditis; Nekrose einzelner Fasern; Nekroscheerde in Leber u. Milz. Im Gehirn Rundzelleninfiltrate.	Erreger in Lungen; Herz; Leber u. Milz. Gehirn Erreger spärlich.
4.	Sabin	1941	6 ♂ Akuter Beginn: Kopfschmerzen; Gehschwierigkeiten; Krampfzufälle; Erbrechen; generalis. Lymphknotenschw.; Apathie; Koma; zuletzt Fieber; Tod nach 30 Tagen.	Rundzelleninfiltrate im Gehirn, besonders um Kapillaren; Herde zelligen Granulationsgewebes mit zentraler Nekrose.	Erreger im Gehirn spärlich.
5.	Guimaraes	1944	18 ♂ Akuter Beginn: Fieber; Kopfschmerzen; Nackensteifigkeit; Parese der Beine; Sprachstör.; Tod nach 27 Tagen. Gleichzeitig bestand Malaria.	Encephalitis; Pericarditis; Nephritis; Myocarditis; entz. Herde in grauer u. weißer Substanz; miliäre Gefäßgranulome; Nekroscheerde i. Leber und Hypophyse.	Erreger: Gehirn, Myocard, Knochenmark, Niere, Pankreas, Hypophyse.
6.	Tomlinson (Zufall)	1945	10 ♀ Chron. Verlauf: Aktive Sichelzellanämie; Unwohlsein; Fieber; Tachycardie; Herzdilatation; Lungenstauung; Ascites.	Lungenstauung; Bronchopneumonie; Pericarderguss; Ascites.	Pseudocysten reaktionslos i. Gehirn u. Myocard.

Nr.	Autor	Alter	Klinik	Patholog. Anatomie	Erregernachweis
7.	Randall zit.n. Callahan 1946	66 ♂	Chronischer Verlauf: Unspezif. cerebrale Erscheinungen.	Encephalomalacische Herde.	Massenhaft Erreger in diesen Herden.
8.	Kean u. Grocott (Zufall) 1947	29 ♂	Selbstmord		Pseudocyste 1.11. Ventrikel.
9.	Mantz (Zufall) 1949	29 ♂	Unglücksfall durch Ertrinken.		Pseudocyste 1.11. Ventrikel.
10.	Prick, c.s. 1950	20 ♂	Chronischer Verlauf: Hämorrhagische Retinitis; chron. Uveitis; Meningoencephalitis; Augenerkr. bestand Monate; 1 Woche nach Encephalitis Tod.	Nekrotisierende hämorrh. Retinitis; chron. Uveitis; produktive Glaskörpertrübung. Nekrotis. Meningoencephalitis.	Parasiten im Auge und Gehirn.
11.	Noetzel 1951	19 ♂	Chron. Verlauf: Appetitlos; zunehmende Schmerzen i. Beinen; unsicherer Gang; Brechreiz; Schwindel; Meningismus; desorientiert; benommen; Tod nach 1 Jahr.	Hydrocephalus; Ependymitis; subependymäre Granulationsgewebswucherungen. Vom 4. Vent. Übergang auf Kleinhirnwurm und Flocke.	Erreger im Gehirn spärlich.
12.	Franke und Horst 1952	45 ♀	Akuter Beginn: Kopfschmerzen, Gedächtnisschwund; Schlafsucht; zunehmende Hirnschw., Koma. Tod nach wenigen Tagen.	Lymphatische Myeloencephalitis; perivasale Infiltrate i. Lungen; Vermehr. d. Eos. in Leber und Milz.	Erreger i. vitam i. Liquor, post mortem i. Gehirn u. Milz.
13.	Kass, c.s. 1952	60 ♀	Akuter Beginn: Fieber; desorientiert; Husten; Cyanose; Exanthem; Schmerzen i. Beinen u. Hüften; patholog. Leberfunktionsproben. Zuletzt cerebr. Symptome i. Vordergrund. Tod nach 62 Tagen.	Große und kleine Nekroseherde i. Gehirn, umgeben von Zellproliferationen. Gefäßprozesse.	Erreger i. vitam aus Muskelbiopsie; post mortem i. Gehirn Herzmuskel, Skelettmuskel.
14.	Diezel und Settelberger 1953	29 ♂	Chron. Verlauf: Allgemeinsymptome; nach 3 Mon. Facialisparese; Sinusgultus; Somnolenz; bulbäre Sprache; Stupor; Tod nach 1 Jahr.	Große Läsion i. d. Gegend d. Nucleus caudatus; Gewebsproliferation überschreitet entzündl. Charakter, nimmt neoplast. Form an.	Erreger am Übergang zum Gesunden.

Nr.	Autor	Alter	Klinik	Patholog. Anatomie	Erregernachweis
15	Kühl 1953	10 ♂	Chron. Verlauf nach Tbc; cerebr. Symptome; Erregungen, desorientiert, debil; Krämpfe; ton. Muskelstarre d. unt. Extremitäten. Tod nach 1 1/2 Jahren.	Hydroceph. externus; Erweichungsherde. Status spongiosus paraventriculär; perivask. Infiltrate.	Erreger in reaktionsloser Umgebung
16	Sexton, c.s. 1953	47 ♀	Chron. Verlauf: Monatelang Allgemeinsymptome; dann Psychose, Fieber; Exanthem, Tachycardie; Krampfanz.; Meningismus; Tod nach Monaten.	Herdf. nekrotis. Myocarditis, interst. Pneumonie; fettige Deg. der Leber.	Erreger aus aspir. Hirngewebe isoliert. Milz, Myocard, Leber, Blut u. Liquor
17	Weisse; Krücke 1953	53 ♀	Akuter Beginn: Schwindelanfälle, Müdigkeit; Erbrechen, Parese d. re. Arms; Psych. verändert; Sprachstörung; verwirrt; komatös. Tod nach ca. 8 Wochen.	Große Granulome mit zentraler Nekrose, die zunächst wie Tumoren aussahen.	Erreger massenhaft im Bereich der Granulome.
18	Wolf, c.s. 1953	57 ♂	Myeloische Leukämie: 3 Mon. vor Tod Schmerzen i. Beinen; motor. u. sens. Ausfälle; Blasen-, Mastdarmlähmung. Tod 3 Mon. nach Beginn d. Symptome.	Nekrotisierende chron. Entzündung i. RM, Leptomeninx u. Nervenwurzel d. Lumbal- u. Sacralsegmente.	Erreger in RM, Leptomeninx u. Nervenwurzel.
19	Arendt, c.s. 1954	42 ♀	Chron. Verlauf: Spastische Hemiplegie; epileptiforme Anfälle; Tod 12 Std. nach Arteriographie.	Nekroseherde versch. Alters im Großhirn. Teilweise Erweichungsherde. Gefäßgranulome; Kalk- u. Pseudokalkablagerung.	Erreger im Gehirn.
20	Eicke; 1954	58 ♀	Akuter Beginn: Schläfrigkeit, desorientiert; sensorisch-aphas. Stör.; choreat. Zuckungen i. li. Schultergürtel. Tod nach 8 Wochen.	Granulomatöse Herde subependymär. Flächenhafte Ependymitis granularis.	Erreger am Rande der Granulationsherde.
21	O'Reilly 1954	10 ♀	Akuter Beginn: Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Beinparese; Tod nach 1 Woche. 3 Jahre zuvor Lymphadenopathie, die als Retikulosarkom diagn. u. röntgenbestrahlt wurde.	Interstit. Pneumonie; Myocarditis, Lymphknotenhyperplasie; Hirn-ödem.	Erreger im Gehirn, Herz, Lunge, Leber; Lymphknoten.

Nr.	Autor	Alter	Klinik	Patholog. Anatomie	Erregernachweis
22	Granz	1956	14 ♂ Akuter Verlauf: Toxoplasmogene Sepsis mit medikamentös bedingter Agranulocytose. Tod nach 6-7 Wochen.	Lymphknotenhyperplasie; Splenitis; eitr. Nephritis; Pyelitis; Knochenmarksinf.; Kachexie; Herzinsuffizienz; Ependymitis granularis.	Erreger i. vitam im Liquor, postmortal i. Tierversuch.
23	Hemsath und Pinkerton	1956	76 ♂ Akuter Beginn: Fieber; desorient.; Tachypnoe; Splenomegalie; Exanthem. Tod nach 13 Tagen.	Interst. Pneumonie; herdf. Nekrosen i. Leber.	Erreger i. Lunge, Milz, Niere, Knochenmark.
24	Hooper, c.s.	1957	43 ♂ Akuter Beginn: Kopfschmerzen, Husten, Schnupfen, Teerstuhl; Blutbrechen; Markolepie; Fieber, Koma, vorübergeh. Besserung. Tod nach Wochen.	Nekroseherde i. Myocard; Infiltration d. Meningen; "Glasknötchen" i. Gehirn und Rückenmark.	Erreger i. Herz, Lunge; Schilddrüse, Gehirn u. RM; retroperitonealem Fett; Knochenmark, Skelettmuskulatur.
25	SCHIEDERGER	1957	72 ♂ Chron. Verlauf: Diab. mellitus; letzten 5 Monate zunehmende psych. Veränderungen. Somnolenz. Zuletzt Fieber, Abducensparese li.; Apnasie.	Encephalitis mit multiplen Granulomen; Ependymgranularis; Leptomenigitis; diffuse u. herdf. Myocarditis; doppels. Pleuritis.	Gehirn u. Myocard.
26	Budzilovitch	1961	82 ♂ Chron. Verlauf: Pneumonie, 6 Wochen später Adenopathie; 5 Woch. danach Exanthem, Gewichtsverlust. Tod nach Monaten.	Histologie eines extrap. Ly. Knotens: Retikuloendotheliose. Nekroseherde im Gehirn; interst. Myocarditis; lobuläre Pneumonie. Nekroseherde i. Milz; Zellinfiltr. i. Leber.	Erreger i. Gehirn; Lymphknoten, Milz u. Leber?; Testes.
27	Parnitzke, c.s. 1963	58 ♂	Chron. Verlauf: Symptome eines raumfordernden Prozesses im Gehirn. Tod nach 4 Monaten.	Subakute Meningo-Encephalomyelitis toxoplasmotica. Keine Angaben über Lokalisation, sowie d. Cervical- u. Lumbosakralmarkes.	Erreger im ZNS.

Nr.	Autor	Alter	Klinik	Patholog. Anatomie	Erregernachweis
	Bei den folgenden Fällen war die Originalliteratur nicht einzusehen, weshalb die Angaben nicht vollständig sind.				
28	Callahan zit.n. Callahan 1946		Chronischer Verlauf; Encephalitis; Splenomegalie; Knochendestruktionsherde.		
29	Corpening zit.n. Kayhoe 1948		Gehirnbeteiligung.		
30	Garavia zit.n. Kramer 1948	55 ♂	Bild wie Lepra nervosa.		

Tabelle III: Toxoplasmosen beim Erwachsenen mit intravitalen Erregernachweis.

III/1

Tabelle III: Toxoplasmosen beim Erwachsenen mit intrakraniellalem Erregernachweis.						
Nr.	Autor	Alter	Klinik	Behandlung	III/1 Erregernachweis	
1	Sabin;	1941	8 ♂ Akuter Beginn: Fieber; Kopfschmerzen; Erbrechen; generalisierte Krampfanfälle; generalisierte Lymphknotenschwellung.	Abklingen der Symptome ohne bestimmte Therapie	Liquor	
2	Syverton; Slavin 1946	65 ♂	Akuter Verlauf: Fieber; Bauchschmerzen; Durchfall; Schmerzen im rechten Ellenbogen; wässrig-schleimiger Stuhl.	Ohne Therapie	Muskelbiopsie	
3	Robinson 1947	9 ♀	Akuter Beginn: Fieber; Kopfschmerzen; Meningeale Symptome; Nystagmus; Strabismus; Chorioretinitis.	Sulfonamide und Emetin	Liquor	
4	Nieto 1951	7 ♀	Hohes Fieber; Erbrechen; Tonsillitis; Schwellung der Halslymphknoten; Neurolog.: Pyramidenzeichen; Ataxie.	Keine Angaben	Liquorsediment	
5	Drexler 1952	37 ♂	Chronisch rezidivierender Verlauf: Fieber; Kopfschmerzen, Somnolenz; chronische Meningitis serosa; 3 Schübe; Aufhellungsherd in der Macula rei; Milz.	Chininkuren	Sternalpunktat	
6	Franke; Horst 1952	41 ♂	Subakuter Verlauf; spast. Hemiparese rei; punktförmige Linsentrübung; Pseudoneuritis; Unruhezustände depressiver Art.	Aureomycin; Sulfapyrimidin	Liquor	
7		31 ♂	Chronischer Verlauf: Beginn mit fieberhafter Enteritis; chronische Encephalitis mit akuten Schüben; intensive Kopfschmerzen; Pyramidenzeichen; Hirnervenlähmungssymptome; Meningismus.	Penicillin und Streptomycin erfolglos. Besserung nach Supronal.	Liquor	
8		41 ♀	Chronischer Verlauf: Vorübergehende neurologische Störung wird durch Gravidität zum Aufblakern gebracht; flüchtiges Hautexanthem; Eosinophilie; Leukocytose.	Solusupronal	Liquor	
9		50 ♂	Nach mehrwöchigen Allgemeinsymptomen akuter Verlauf mit Fieber; Kopfschmerzen; Exanthem; Meningitis; Milztumor; Bronchitis.	Penicillin und Streptomycin erfolglos.	Liquor Gewebssaft des Exanthems.	

				Benennung	Erregernachweis
10	Franke; Horst 1952	21 ♂	Chronischer Verlauf: Lymphoidzellige Angina; danach Meningoencephalitis; 5 Monate danach Hautknoten (exanth. nodosum ähnlich).	Keine Angaben	Gewebssaft eines Hautknotens.
11		20 ♀	Akuter Verlauf: Fieber; Encephalomyelitis Chorioretinitis.	Keine Angaben	Blut
12		♂	Akuter Verlauf: Vergrößerte Halslymphknoten bei polioähnlichen Symptomen.	Keine Angaben	Lymphknotenpunk- tat
13- 18			6 weitere Fälle ohne nähere Angaben: 3 Fälle: sept. Bild mit Exanthem. 3 Fälle: verb. mit Polio als Lymphadenitis.	Keine Angaben	Liquor u. Exanthem Lymphknoten u. Blut
19	Horst; Hann 1952	42 ♂	Chronischer Verlauf: Meningoencephalitis.	Sulfonamidkuren	Liquor
20	Beckett u. Flynn 1952	33 ♀	Chronischer Verlauf: Fieber; Husten in Mens III; Adenopathie.	Keine Angaben	Frühgeburt ex an To. Pseudocysten in Placenta.
21	Feldmann 1953	6 ♂	Akuter Verlauf: Fieber; Kopfschmerzen; Exanthem; Stupor; Krämpfe.	Keine Angaben	Liquorsediment
22	Otto 1953	39 ♀	Chronischer Verlauf: Cushing-ähnliches Aussehen; seit 1 Jahr Darmblutungen.	Keine Angaben	Rektoskop: Markstückgr. kolitischer Herd. Toxopl. im Ausstrich.
23	Stanton; Pinkerton 1953	26 ♀	Chronischer Verlauf: Sinusitis. Anschließend Lymphadenitis; 7 Wochen später Graviddität, gesundes Kind.	Excidierung des Lymphknotens	2 Cysten im excid. Lymphknoten.
24	Mohr 1954	♂ Keine Ang.	Bild wie eine Poliomyelitis. Protrahierter Verlauf führte zu schweren psychischen Veränderungen, die den Patienten berufs unfähig machten und ihn zeitweilig in Heil- und Pflegeanstalt wiesen.	keine näheren Angaben	Liquor direkt und im Tierversuch.

Nr.	Author	Alter	Klinik	Behandlung	Erregernachweis
25	Finckh 1954	67 ♂	Retikulosaarkom mit tödlichem Verlauf.	Röntgenbestrahlung	Zufallsbefund bei Knochenmarkuntersuchung intra vitam (postmortal keine Erreger).
26	Alexander u. Callister 1955	21 ♀	Chronischer Verlauf: Lymphadenopathie in Mens VI. Asymptomatisch. Kind stirbt an gestörter Toxoplasiose.	Excision 6 1/2 Wochen post partum.	Lymphknoten
27	Schmidt 1955	51 ♀	Chronischer Verlauf: Verdacht auf Hirntumor rechts.	Supronal	Toxopl. aus Liquor.
28		35 ♂	Chronischer Verlauf: 1/2-jährliche rezidiv. Meningitis.	Mehrere Supronalkuren.	Liquor
29		58 ♀	Akuter Verlauf: Subfebrile Temp.; Facialisparese li.; Schwerhörigkeit li.; Ataxie li.	Supronal und Aureomycin.	Liquor
30	Bobowski u. Feed 1958	36 ♀	Chronischer Verlauf: Rekurr. Kopfschmerzen; Schlafstörungen; Schwindel. EEG: Herd re. frontal; raumfordernder Prozeß re. frontal; Operation mit teilweiser Resektion.	Operation; dann Daraprim Soluspro-nal.	Operationsmaterial
31	Genz 1960	25 ♀	Chronischer Verlauf: Symptomatische Psychose bei Pseudograviddität; Muskelatrophie..	Solusopronal	Liquor
32		47 ♂	Akuter Beginn: Kopfschmerzen; Blässe; Apathie; Erbrechen; Schwindel; Meningismus; Muskelschmerzen.	Supronal, Aureomycin.	Liquor
33		41 ♂	Akuter Beginn: Fieber; Kopf- und Oberbauschmerzen; Exanthem; Lymphknotenschwellung. Weiterer Verlauf: über 13 Jahre chronisch rezidivierend.	Solusupronal u. Pyrilfer.	Liquor
34	Hoppele, G.S. 1960	5 ♀	Tonsillektomie; anschließend Anämie; Splenomegalie; cervicale Lymphknotenschwellung; Fieber.	Sulfonamide, Daraprim.	Blut

Nr.	Autor	Jahr	Alter	Klinik	Behandlung	Erregernachweis
35	Remky	1960	6 ♀	Chronischer Verlauf: Chorioretinitis; 1 Jahr danach Meningoencephalitis.	Keine Angaben	Liquor
36	Barengo u. Frezotti	1962	16 ♂	Chronischer Verlauf: Rezidiv. En- cephalitis mit ophtalmoneurolog. Syndrom.	Sulfonamide	Liquor
37	BÖHM;	1962	17 ♀	Arbeitet mit rohem Fleisch, genießt davon; Lymphknotenschwellung am Hals.	Keine Angaben	Lymphadenitis Toxoplasmotica mit Pseudocysten.
38	Connolly;	1963	54 ♀	Lymphadenopathie; Gewichtsabnahme; Hepatosplenomegalie;; Histolog.Diagn.: Hodkin; Fieber. Später Tbc; Mamma Ca.	Rö.Bestrahlung. Nachdem To. erkannt, Daraprim u. Sulfo- namide. Später bds. kombiniert.	Erreger im Schnitt- präparat des Lymph- knotenmaterials.

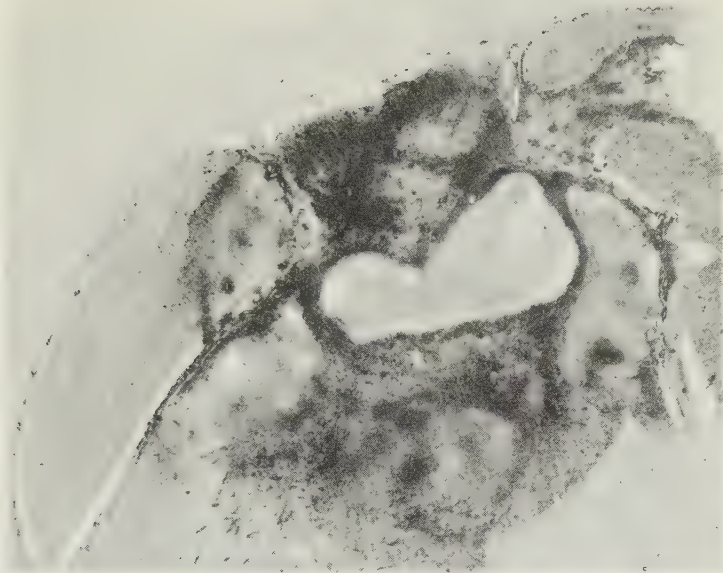


Abb. 1a:

Fall 1 : A. K. E. Nr. 327/52.

53-jährige Frau. Klin. Diagnose : Hirntumor.

Großes Toxoplasma-Granulom im Stirnpol mit zentral gelcgener Dauernekrose bei durch Endarteriitis und Phlebitis total obliterierten Gefäßen.

Zahlreiche nekrotisierende Granulome in der Umgebung, die zu einem großen, kompakten, tumorartigen Herd konfluieren sind. Teils scharfe, teils unscharfe Abgrenzung gegenüber dem gesunden Hirngewebe. Übergreifen der entzündlichen Veränderungen auf den Subarachnoidalraum. Massive lymphocytäre und geringere polymorphkernig leukocytäre Reaktion. In den Randzonen massenhaft freie Erreger und Pseudocyten.

Paraffin-Einbettung.

Färbung : Kresyl.

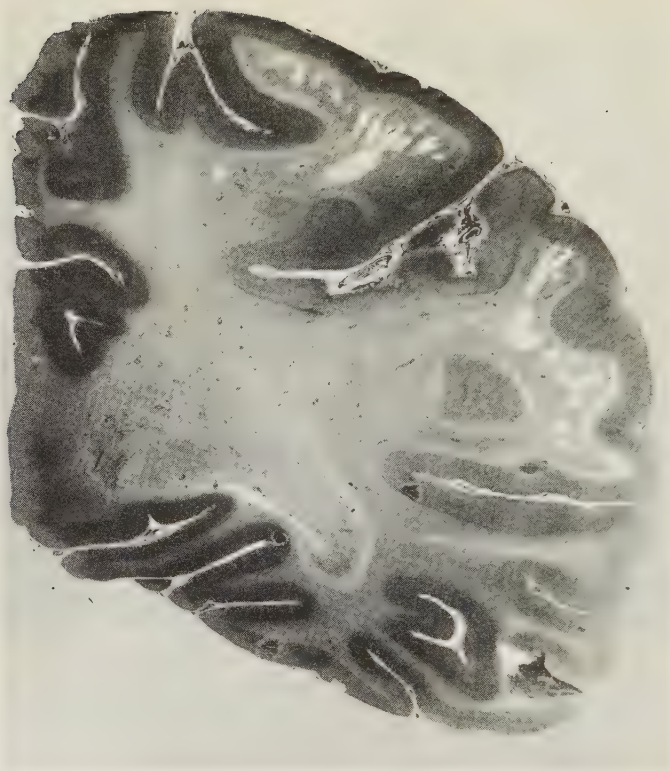


Abb. 1b :

Fall 1 ; A.K. E.Nr. 327/52.

Frontalschnitt durch die Parietooccipitalregion.

1. Zahlreiche metastatische Granulome der Rinde und Rindenmarkgrenze (6).
2. Zahlreiche streifenförmige Entmarkungsherde im Mark zweier Windungen dorsolateral.

Paraffin-Einbettung.

Färbung : PAS

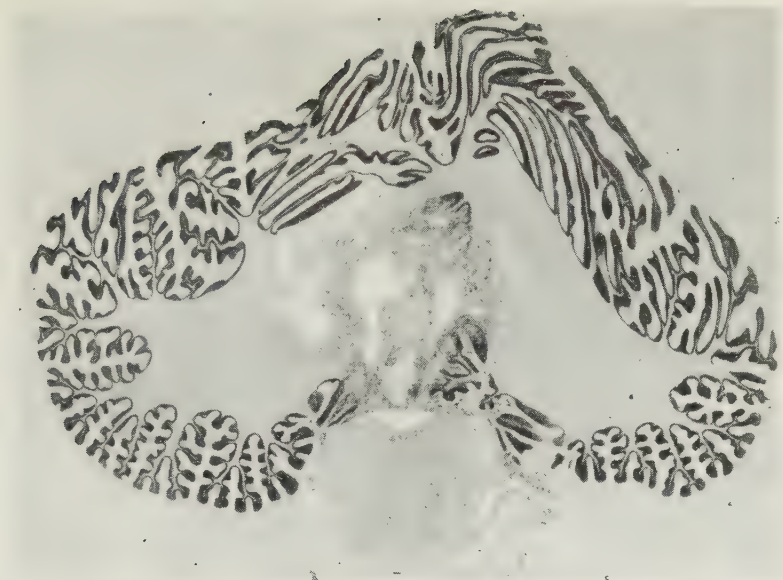


Abb. 2a :

Fall 2 : I.D. MPI Nr. 2431.

54-jährige Frau. Klin. Diagnose : Morbus Hodgkin.

Großes Toxoplasmagranulom mit landkartenartig und scharf begrenzten Dauernekrosen im Zentrum und Übergreifen des Granulationsgewebes mit beginnender Nekrotisierung auf die Umgebung (Kleinhirnwurm und Nucleus dentatus beiderseits und 4. Ventrikel).

Kleinere Granulome und entzündliche Infiltrate vorwiegend perivaskulär und in der Haube der Medulla und im Hemisphärenmark auf der linken Seite des Bildes.

Paraffin-Einbettung.

Färbung : Kresyl.



Abb. 2b :

Fall 2 : I. D. MPI Nr. 2431.

Gleicher Schnitt bei Markscheidenfärbung. Das Granulom erscheint hier nicht so scharf abgegrenzt und größer durch die begleitenden Entmarkungen im Vließ des Nucleus dentatus und im übrigen Kleinhirnmarm. Die Markscheidenschädigung geht weit über das Gebiet der zelligen Infiltration hinaus.

Paraffin - Einbettung.

Färbung : Heidenhain-Wölcke.

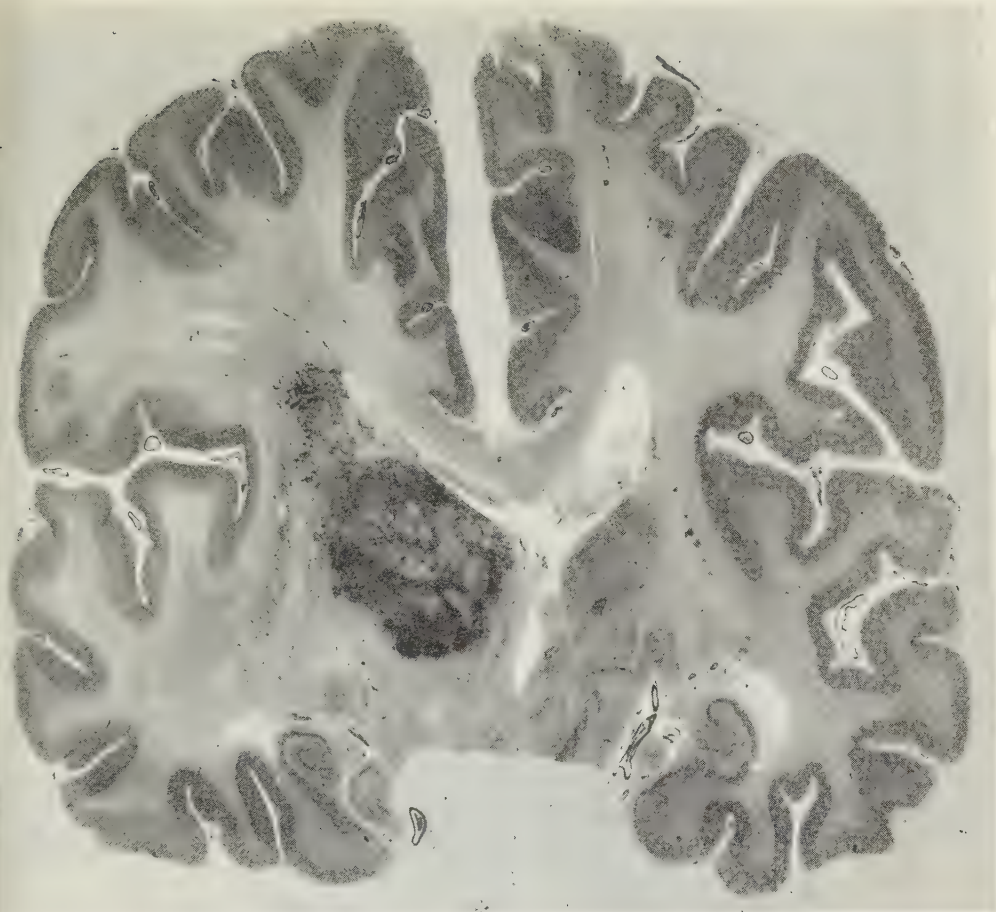


Abb. 3 :

Fall 3 : Dr. W.J. MPI Nr. 3423.

57-jähriger Mann. Klin. Diagnose : Brill-Symmers; Hirntumor.

Frontalschnitt durch die Doppelhemisphäre in Höhe des Corpus geniculatum laterale. Großes Toxoplasma-Granulom im Thalamus links mit zahlreichen, nicht abgegrenzten Nekrosen und zelligen Infiltraten, vorwiegend Lymphocyten (Leukocyten durch Leukeran-Behandlung zeitweise auf unter 2000 abgesunken). Das gesamte Thalamusgebiet ist verbreitert. Multiple kleine metastatische Granulome im Thalamus re und in der Rinde der Insel und des Operculum. Streifen- und fleckförmige Markaufhellungen in der li. Hemisphäre.

Paraffin-Einbettung.

Färbung : PAS.

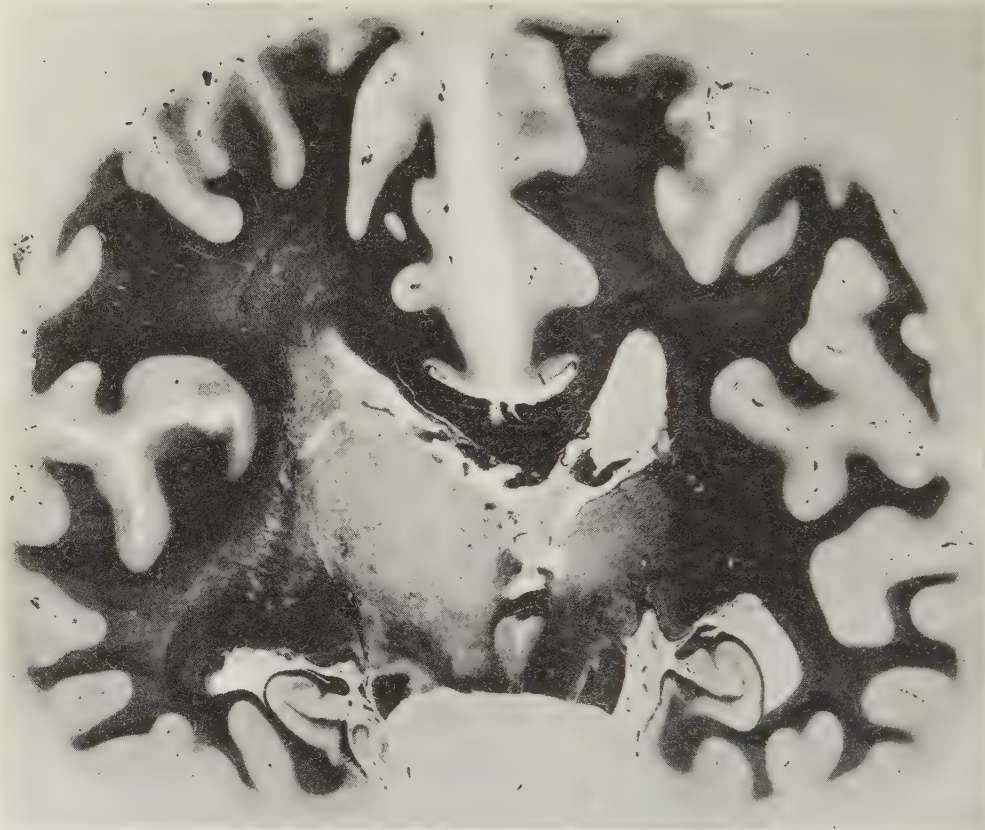


Abb. 4 :

Fall 3 : Dr. W.J. MPI 3423.

Wie bei Fall 2 unscharfe Begrenzung des Granuloms durch die weitreichende perifokale Entmarkung im Bereich des Thalamus.

Diffuse Entmarkungen in beiden Hemisphären, besonders links im Bereich des tiefen Marklagers ohne zellige Infiltrate.

Paraffin-Einbettung.

Färbung : Heidenhain-Wölcke.

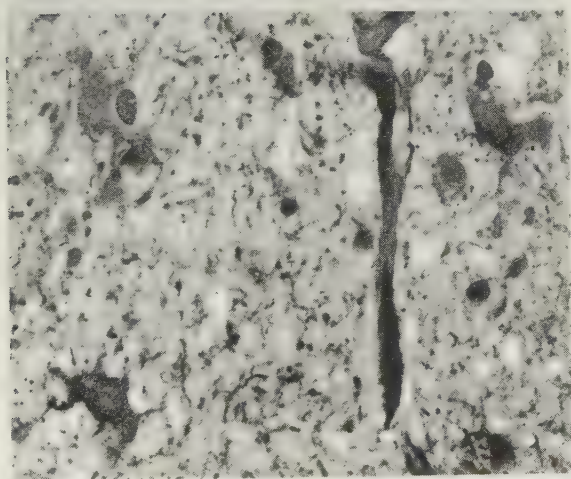
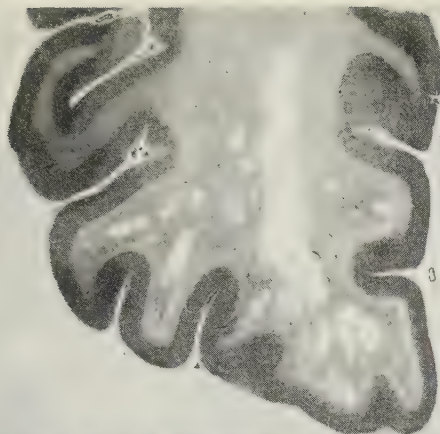


Abb. 5a : Fall 3 ; Dr. W.J. MPI 3423.

Ovale und streifenförmige Entmarkungsherde in den basalen Abschnitten des Stirnhirns in der Nähe eines Granuloms und Aufhellung der U-Fasern.

Paraffin-Einbettung. \ Färbung : PAS

Abb. 5 b : Fall 3 ; Dr. W.J. MPI 3423.

Keine zellige Infiltration im Bereich der Entmarkungsherde, aber deutliche Wucherung von Astrocyten.

Paraffin-Einbettung. Färbung : Silberimprägnation n. Bodian.

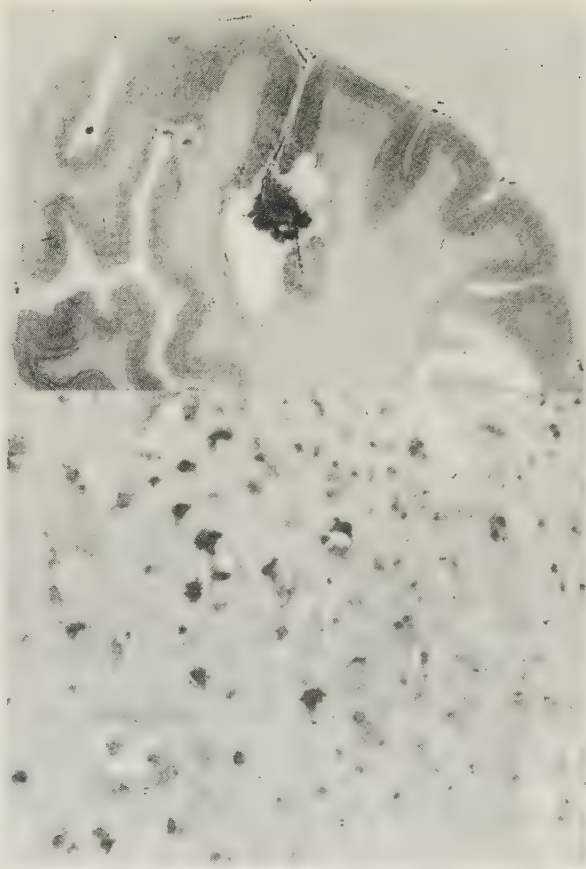


Abb. 6 :

Fall 3 : Dr. W.J. MPI 3423.

Ischämische Parenchymschädigung bei Toxoplasmagranulomen :

- a) Große Erweichungen in der Umgebung von zwei kleineren Granulomen der Parietooccipitalregion bei primärem Sitz in den weichen Häuten und starker Gefäßbeteiligung. Zahlreiche Erreger.
- b) Ischämische Nervenzellveränderung (Inkrustation der GOLGInetze) im Bereich des Granuloms.

Paraffin-Einbettung.

Färbung : Kresyl.

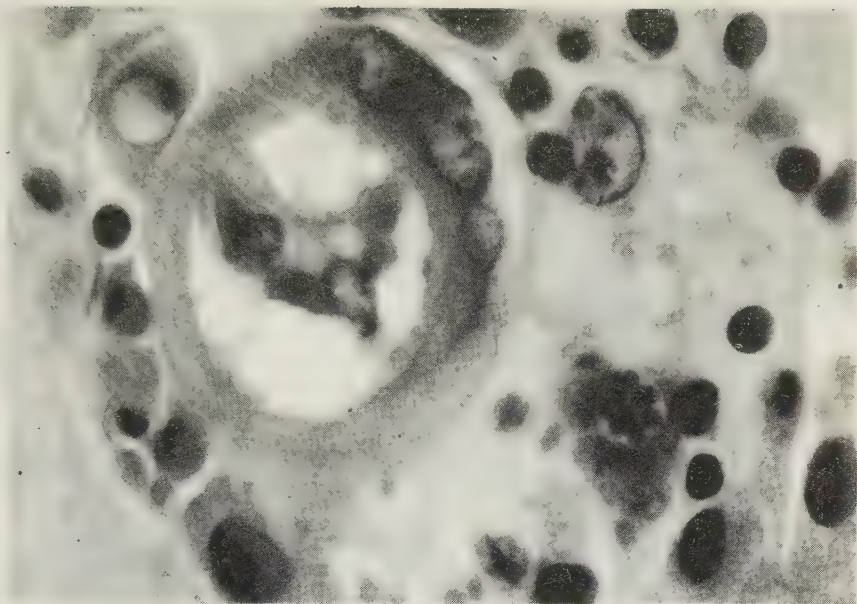
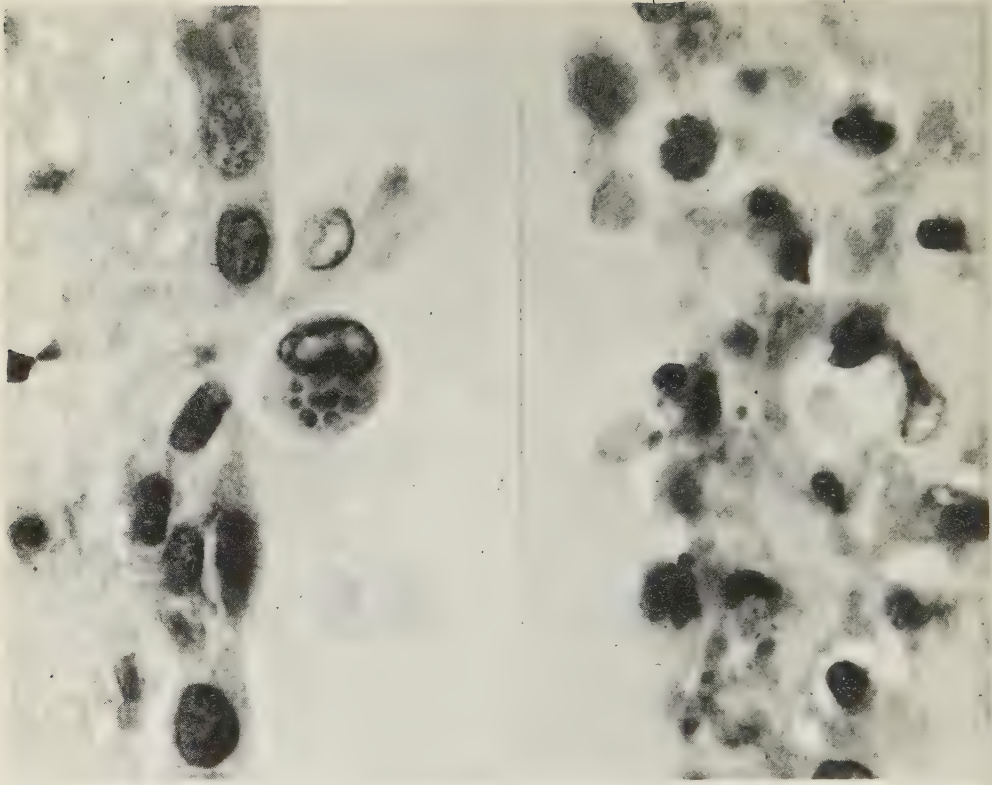


Abb. 7 :

Fall 3 : Dr. W.J. MPI 3423.

- a) Gefäße aus dem großen Thalamusgranulom mit Histolyse der Wand. Progressiv veränderte Gefäßwandzellen. Toxoplasmen in einer plasmareichen Zelle des Adventitialraumes (Histiocyt ?).



b) Ablösung der Ependymzellen. Subependymal einzelliegende Erreger.

c) Losgelöste Ependymzelle mit Toxoplasmen im Plasma .

Paraffin-Einbettung.

Färbung : HE.

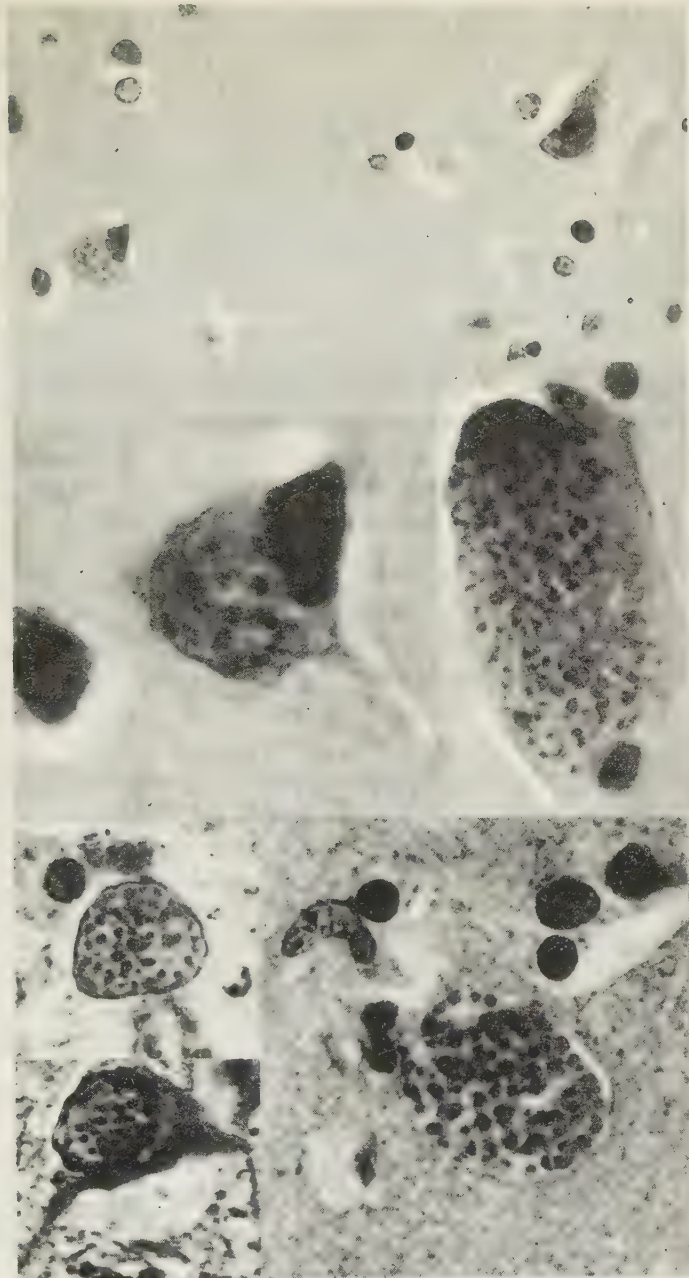


Abb. 8 :

Text siehe nächste Seite

Literaturverzeichnis.

1. AEFNER, E., L. SCHMIDKE, H.J. SEEBERGER und A. VOELKEL :
Nervenarzt 26, 161 (1955).
2. ALEXANDER, H. :
Wissen und Praxis 35, 3 (1964).
3. ALEXANDER, C.M. und J.W. CALLISTER :
Arch. Path. 60, 563 (1955).
4. ALMARIC, P. und P. BESSOU :
Docum.ophthalm. (Den Haag) 14, 347 (1960).
5. ARENDT, A. und W. WÜNSCHER :
Psychiatr. Neurol. und med. Psychol. 6, 35 (1954).
6. ARMSTRONG, Ch. und F. Mac MURRAY :
J. Amer. Med. Ass. 151, 1103 (1953).
7. BACHMANN, F., G. KEISER und A.C. MARTENET :
Helv. Med. Acta 29, 74 (1962).
8. BAMATTER, F.
Ergeb. Inn. Med. Kinderh. N.F. 3, 652 (1952).
9. BAMATTER, F.
Toxoplasmosis, Berlin, Springer Verlag - 1952
10. BAMATTER, F. und H. HABEGGER :
Schweiz. Med. Wschr. 1952, 372.
11. BAMATTER, F., E. SUTER, M. LEUENBERGER und W. ROTH :
Schweiz. Z. Pathol. und Bakteriolog. 11, 531 (1948).
12. BAMLER, H. und G. von SCHULTHESS :
Schweiz. Med. Wschr. 85, 1070 (1955). - zit. nach 7.
13. BAUER, F. :
Zschr. Tropenmed., Stuttgart, 3, 497 (1952).
14. BECKETT, R.S. und F.J. FLYNN :
New England J. Med. 249, 345 (1953).
15. BENGTTSSON, E. :
Cardiologia 17, 289 (1950).
16. BEQUIGNON, R. und G. VIAL :
Bull. Acad. Nat. Med. (Par.) 144, 180 (1960).
17. BERENGO, A. und R. FREZZOTTI :
Bibl. Ophthalm. 59, 265 (1962).
18. Van den BERG, C. :
Toxoplasmosis, Boerhave Cursus Mai 1962, 19.
19. BEVERLEY, I.K.A., E. SKIPPER und S.C. MARSHALL :
Brit. Med. J. 1955, I, 577.

20. BINKHORST, C.D.:
Ophthalmologica (Basel) 115, 65 (1948).
21. BINKHORST, C.D.:
Toxoplasmosis, Boerhave Cursus Mai 1962, 68.
22. BINKHORST, C.D.:
Toxoplasmosis, Verlag Kroese, (Leiden) 1948.
23. BOBOWSKI, S.J. and W.G. REED :
A.M.A. Arch. Path. 65, 460 (1958).
24. BOEHM, W.:
Path. Microbiol. (Basel) 25, 170 (1962).
25. BOERICKE, H.:
Z. Kinderheilk. 86, 306 (1962).
26. BOETTE, G. und L. SCHREINER :
Arch. Ohr, Nas. Kehlkopfheilk. 176, 754 (1960).
27. BOHN, H. und E. KOCH :
Med. Welt 1951, 547.
28. BOLLE, W.:
Zentr. Allgem. Path. Patholog. Anat. 89, 313 (1952).
29. BOROWICZ, K. und J. BOROWICZ :
Pol. Tyg. Lek. 15, 664 (1960).
30. BOS, S.W.:
Toxoplasmosis, Boerhave Cursus Mai 1962, 58.
31. BRANDT, H.:
Virchows Archiv 293, 487 (1934)
32. BRAT, L.:
Zschr. Tropenmed. 3, 493 (1952).
33. BRAUNSTEINER, H., F. PAKESCH und O. THALHAMMER :
Wien. Zschr. inn. Med. 38, 16 (1957).
34. BREUER, H.:
Deutsch. Gesundh. 15, 2515 (1960).
35. BRINGMANN, G. und J. HOLZ :
Z. Hyg. 138, 151 (1953).
36. BRINGMANN, G. und J. HOLZ :
Zschr. Tropenmed. Parasit. 5, 54 (1954).
37. BROWN, J., D.C. WASHINGTON and L. JACOBS :
Ann. int. med. 44, 565 (1956).
38. BUDZILOVICH, G.N.:
Amer. J. Clin. Path. 35, 66 (1961).
39. BUTLER, E.M.:
Monthly Bull. Minist. Health (Lond.) 18, 180 (1959).

40. CALLAHAN, W.P., O.W. RUSSELL und M. SMITH :
Medicine 25, 343 (1946).
41. CAMPBELL, A.M.G. und F. CLIFTON :
Brain 73, 281 (1950). zit. nach 299.
42. CARDOSO, R.A. de Alm., F. NERY-GUIMARAES und A.P. GARCIA :
Human Toxoplasmosis (SIIM), Verlag Munksgaard, Copenhagen - 1960.
43. CARVER, R.K. und M. GOLDMAN :
Amer. J. Clin. Path. 32, 159 (1959)
44. CASTELLANI, A. :
J. Trop. Med. 17, 113 (1914)
45. CATHIE, J.A. :
Lancet 267, 115 (1954).
46. CHALMERS, A.J. und A. KAMAR :
J. Trop. Med. 23, 45 (1920). zit. nach 237.
47. CHANDLER, A.H. und D. WEINMANN :
Amer. J. Clin. Path. 26, 323 (1956).
48. CONOLLY, C.St. :
Arch. Intern. Med. (Chicago) 112, 393 (1963).
49. CONRADS, H.
Klin. Mbl. Augenheilk. 138, 30 (1961).
50. COONS, A.H. und M.H. KAPLAN :
J. Exper. Med. 91, 1 (1950).
51. COULON, G.
Ann. de Parasitol. 7, 449 (1929).
52. COWEN, D. und A. WOLF :
J. of Neuropath. 10, 1 (1951).
53. COWEN, D. und A. WOLF :
J. of Neuropath. 10, 142 (1951).
54. CROSS, J.B. :
J. Infect. Dis. 80, 278 (1947). zit. nach 286.
55. CSERMELY, H. :
Orv. Hetil. 1052 (1953).
56. DAILLY, R. :
Presse med. 72, 95 (1964).
57. DALLENBACH, F. und G. PIEKARSKI :
Virchows Arch. path. Anat. 333, 607 (1960).
58. DARLING, S.T. :
Arch. Int. Med. III, 183 (1909).
59. DARLING, S.T. :
J. Parasitol. VI, 98 (1919).

60. DASGUPTA, B. und C. KULASIRI :
Parasitology 49, 594 (1959).
61. DESMONTS, G.:
Semaine hop. Paris 31, 1 (1955). zit. nach 98.
62. DIETRICH, :
Sitzungsberichte Gesellschaft für Neurologie und Psychiatrie
an der Universität Berlin, NW 7, Charité Nervenklinik -
13.10.52.
63. DIEZEL, P.B. und F. SEITELBERGER :
Verh. Dtsch. Ges. Path. 37, 270 (1953).
64. Diskussionskreis : Sulfonamide.
Therapiewoche 7, 267 (1963).
65. DOMINGUEZ, Carmona M.:
Rev. Iber. Parasit. 21, 301 (1961).
66. DONTENWILL, W.:
Zbl. Path. 88, 43 (1951).
67. DOST, :
Sitzungsberichte Gesellschaft für Neurologie und Psychia-
trie an der Universität Berlin NW 7, Charité, Nervenklinik -
13.10.52.
68. DREXLER, K.:
Wien.Z. inn.Med. 33, 195 (1952).
69. DUKE-ELDER, St., N. ASHTON und M. BRIHAYE van GEERTRUYDEN:
Brit. J. Ophthalm. 37, 321 (1953). zit. nach 129.
70. EICKE, W. -J. :
Nervenarzt 25, 387 (1954).
71. ELIACHER, E., G. DESMONTS und L. VISY :
Sem. Hop. (Paris) 40, 51 (1957). zit. nach 25.
72. ENGELBRECHT, E. et A. FRANCESCHETTI :
Path. Microbiol. 26, 731 (1963).
73. ENGLESON, G.:
Acta paediatr. 35, 258 (1948).
74. ESSBACH, H.:
Göttinger Symposium - 18.-19.11.1960, 17.
75. ESSBACH, H.:
Verh. Dtsch. Ges. Path. 40. Tgg. Düsseldorf 1956, 77.
76. DON EYLES, E.:
Ann. N. Y. Acad. Sc. 64, 252 (1956).
77. DON EYLES, E.:
Am. J. Trop. Med. 2, 429 (1953).
78. FALCK, J.:
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 60, 618 (1954).
Disk. : FRANKE, WILDFÜHR, HELLBRÜGGE, SCHMIDT.

79. FEDOROVITCH, A.J.:
Ann. Inst. Pasteur 30, 249 (1916). zit. nach 348.
80. FELDMAN, H.A.:
J. Chron. Dis. 10, 488 (1959).
81. FELDMAN, H.A.:
Amer. J. Trop. Med. Hyg. 2, 420 (1953).
82. FIALHO, S., J. TEIXEIRA und L. PARAGUASSU :
Toxoplasmosis, Veröffentl. d. Universitäts-Augenklinik Rio
de Janeiro 1956. zit. nach 130.
83. FINCKH, E.S.:
Med. J. Austral. 2, 965 (1954).
84. FISCHL, R.:
Prager Med. Wschr. 22, 307, 323, 335 (1897). zit. nach 8.
85. FISCHL, R.:
Jahrb. f. Kinderheilk. 49, 58 (1899). zit. nach 8.
86. FLAMM, H.:
Die pränatalen Infektionen des Menschen.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959.
87. FOUARGE, L.:
Scalpel (Brux.) 114, 10 (1961).
88. FRANCESCHATTI, A. und E. BAMATTER :
First Latin Congr. Ophthalm. (Rome), 344 (1933) zit. nach 37.
89. FRANCOIS, J.:
Ciba Symposium II, 1, S. 2 (1963).
90. FRANKE, H.:
Ärztl. Wschr., 382 (1953).
91. FRANKE, H.:
Ther. Gegenw. 92, 401 (1953).
92. FRANKE, H. und H. G. HORST :
Z. klin. Med. 149, 255 (1952).
93. FRANKE, H. und H. G. HORST :
Dtsch. med. Wschr. 1049 (1951).
94. FREEMAN, P. und H. B. PRYOR :
J. Pediat. 36, 365 (1950). zit. nach 14.
95. FRENKEL, J. K.:
Amer. J. Trop. Med. 2, 390 (1953).
96. FRENKEL, J. K.:
Ann. N. Y. Acad. Sc. 64, 215 (1956).
97. FRENKEL, J. K.:
J. Amer. Med. Assoc. 140, 369 (1949).
98. FRENKEL, J. K.:
World Neurol. 2, 1046 (1961).

99. FRENKEL, J.K., R.W. WEBER und M.N.LUNDE :
Jama 173, 1471 (1960).
100. FULTON, J.D. und D.F.SPOONER :
Exp. Parasit. 9, 293 (1960).
101. GARD, S.:
Nord.Med. 45, 352 (1951).
102. GARD, S. und J.H.MAGNUSSON :
Acta med. Scand.141, 59 (1951).
103. GARNHAM, P.C., J.R.BAKER und R.G.BIRD :
Brit. Med. J. 5271, 83 (1962).
104. GEISLER, :
Sitzungsberichte Gesellschaft für Neurologie und Psychiatrie
an der Universität Berlin NW 7, Charité, Nervenklinik -
13.10.52.
105. GENZ, H.:
Internist 4, 417 (1963).
106. GENZ, H.:
Schriftenreihe aus dem Gebiet des öffentlichen Gesund-
heitswesens. Stuttgart : Georg Thieme - 1960.
107. GERBER, G.:
Die Medizinische 1955, I, 605.
108. GIMORE, H.R., B.H. KEAN und F.M.POSEY :
Amer.J.Trop.Med. 22, 121 (1942).
109. GIRAUD, H. und M. LAUGIER :
Arch.Franc.Pediat. 17, 715 (1960).
110. GIRAUD, P., P. LE GAC, J.A.GAILLARD und F. ROGER :
Sem. hop. Paris 29, 4036 (1953).
111. GÖTSCH, :
Sitzungsberichte Gesellschaft für Neurologie und Psychiatrie
an der Universität Berlin NW 7, Charité, Nervenklinik -
13.10.52.
112. GOLDMANN, H.:
Toxoplasmosis : Boerhave Cursus Mai 1962, 91.
113. GRANDJEAN, L.C.:
Nord. Med. 56, 1421 (1956).
114. GRANZ, W.:
Z.ges.inn.Med.11, 774 (1956).
115. GUIMARAES, F.N.:
J.Am.Med.Assoc.124, 252 (1944).
116. GUIMARAES, F.N.:
Acta med. Rio de Janeiro 11, 127 (1943). zit. nach 299.

117. GUSTAVSON, P.V., H.D. AGAR und D.J. CRAMER;
Amer. J. Trop. Med. 3, 1008 (1954). Zit. nach 286.
118. HABEGGER, H. ;
Arch. Ophthal. (Paris) N.S. 14, 470 (1954).
119. HAFSTRÖM, T. :
Acta psychiat. scand. 34, 311 (1959).
120. HALLERVORDEN, J. und A. STAMMLER ;
121. HANSEN, H.G. :
Die Medizinische 1952, 148.
122. HARRIGA, J. :
Acta Neurol. Belg. 60, 584 (1960).
123. HARRISON, R.J., B.E. BROOMFIELD und P.W. KIPPAX :
Lancet I, 247 (1963).
124. HEATH, P. und W.W. ZUELZER :
Arch. Ophth. 33, 184 (1945). zit. nach 340.
125. HELLBRÜGGE, T.F. :
Konnatale Toxoplasmose. München-Gräffelfing. 1957.
E. Banaschewski.
126. HELLBRÜGGE, Th. :
Dtsch. med. Wschr. 1949, 385.
127. HEMSATH, F.A. und H. PINKERTON :
Am. J. Clin. Path. 26, 34 (1956).
128. HERZOG, A. :
Med. Klin. 55, 30 (1960).
129. HOGAN, M.J. :
New York, Columbia University Press, 1951. zit. nach 340.
130. HOLLWICH, F. :
Med. Mschr. 17, 638 (1963).
131. HOLMER, A.J.M. :
Toxoplasmosis. Boerhave Cursus Mai 1962, 48.
132. HOPPELER, A., J. BRISOU, A. PAPILLON und R. CHARDAC :
Arch. Franc. Pediat. 17, 1250 (1960).
133. HOOPER, A. :
Arch. of Path. 64, 1 (1957).
134. HORST, H.G. und J. HANN :
Ärztl. Wschr. 1952, 537.
135. HUDEMANN, H. :
Zschr. Tropenmed. u. Parasit. 4, 322 (1953).
Zschr. Tropenmed. u. Parasit. 5, 61 (1954).
136. HULTSCH, E. und H. ORTHNER :
Nervenarzt 33, 371 (1962).

137. JACOBS, L.:
Am.J. Trop. Med. 2, (1953).
137. JACOBS, L.:
Docum. ophthalm. (Den Haag) 14, 330 (1960).
139. JACOBS, L.:
Ann. N. Y. Acad. Sc. 64, 154 (1956).
140. JACOBS, L.:
Am J. Clin. Path. 26, 168 (1956).
141. JACOBS, L., M. K. COOKS und H. C. WILDER:
Tr. Am. Acad. Ophth. 58, 193 (1954).
142. JACOBS, L., J. R. FAIR und J. H. BICKERTON:
Arch. of Ophth. 52, 63 (1954).
143. JACOBS, L. und M. N. LUNDE:
Science 125, 1035 (1957). zit. nach 80.
144. JACOBS, L., H. NAQUIN, R. HOOVER und A. C. WOODS:
Bull. Johns Hopk. Hosp. 99, 1 (1956). zit. nach 211.
145. JACOBS, L., J. S. REMINGTON und M. L. MELTON:
J. Parasit. 46, 23, 11 (1960).
146. JACOBSSON, E.:
Nord. Med. 49, 815 (1953).
147. JÄNISCH, W. und G. WERNER:
Dtsch. Zschr. f. Nervenheilk. 185, 403 (1963).
148. JAFFÉ, R., A. DOMINGUEZ, C. KOZMA und B. von GAVALLÉR:
Z. Tropenmed. Parasit. 12, 137 (1961).
149. JANKŮ, J.:
Cas. lek. cesk. 62, 1021 (1923). zit. nach 348.
150. JECKELN, E.:
Frankf. Z. Path. 70, 513 (1960).
151. JIROVEC, O.:
Deutsch. Gesundh. 15, 2383 (1960).
152. JOSEPH, R., J. C. JOB, G. DESMONTS und J. COUVREUR:
Arch. franc. Pediat. 14, 405 (1958). zit. nach 25.
153. KABELITZ, E. J.:
Med. Klinik 58, Heft 50, 2068 (1963).
154. KABELITZ, E. und H. J. KABELITZ:
Z. Tropenmed. Parasit. 12, 172 (1961).
155. KABELITZ, H. J.:
Z. Tropenmed. Parasit. 11, 287 (1960).
156. KABELITZ, H. J.:
Wien. Klin. Wschr. 74, 310 (1962).
157. KABELITZ, H. J.:
Dtsch. Med. Wschr. 84, 1379 (1959).

158. KASS, E.H., S.B. ANDRS, R.D.ADAMS, F.C.TURNER u. H.A. FELDMAN :
Int.Med. 89, 759 (1952).
159. KASS, E. und L. STEEN :
Acta path. scand. 28, 165 (1951).
160. KAUFMANN, E.:
Spez.path.Anatomie III, 1 : 266 (1958).
161. KAYHOE, D.E., L.JACOBS, H.K.BEYE und N.B. McCULLOUGH :
New England J.Med. 257, 1247 (1957).
162. KEAN, B.H. und R. GROCOTT :
Amer.J.Path. 21, 467 (1945).
163. KEAN, B.H. und R.G. GROCOTT :
Amer.J.Trop.Med. 27, 745 (1947).
164. KEAN, B.H. und R.G.GROCOTT :
J. Amer.med.Assoc. 136, 104 (1948).
165. KEISER, G.:
Schweiz. Med. Wschr. 91, 1198 (1961).
166. KEMP, G.:
Klin Wschr. 1950, 602.
167. KNAPP, W.:
Med. Welt 1951, 554.
168. KOCH, E., H. BOHN, E. FENNER und A. GRÜTZNER :
Dtsch.Arch.klin.Med. 199, 340 (1952).
169. KOCH, Fr., J.SCHORN und G. ULE :
Dtsch.Z.Nervenheilk. 166, 315 (1951).
170. KRÄUBIG, H.:
Göttinger Symposium 18.-19.11.1960, 48.
171. KRAMER, W.:
Toxoplasmosis : Boerhave Cursus Mai 1962, 104.
172. KREPLER, P.:
Österr.Z.f.Kinderheilk. 6, 1 : S.90 (1951).
173. KRETSCHMER jr., W. und E.E.SCHMID :
Arch.f.Psychiatr. 193, 38 (1955).
174. KÜHL, I.
Zbl. Path. 90, 385 (1953).
175. KUNERT, H. und L. SCHMIDKE :
Zschr.Tropenmed.Parasit. 5, 58 (1954).
Zschr.Tropenmed.Parasit. 5, 324 (1954).
176. KUNERT, H. und H. WERNER :
Zschr. f. Tropenmed.Parasit. 14, 62 (1963).
177. LAMBERT, S.W. jr.:
Am.J.Path. 3, 663 (1927).

178. LANGER, H.:
Geburtsh. u. Frauenhk. 17, 851 (1957). zit. nach 229.
179. LANGER, H. und H. GEISSLER:
Arch. Gynäk. 192, 304 (1960). zit. nach 229.
180. LAVERAN, A.
C. R. Soc. Biol. 52, 19 (1900). zit. nach 299.
181. LELONG, M., J. BERNHARD, G. DESMONTS und J. COUVREUR:
Arch. Franc. Pediat. 17, 281 (1960).
182. LELONG, M., G. DESMONTS, Ch. LE TAN VINH, P. S. NE' ZEFOF und
J. COUVREUR:
Arch. franc. Pediat. 11, 1092 (1954).
183. LENNERT, K.:
Handbuch der spez. path. Anatomie und Histologie,
1. Band, Teil III, S. 365 (1961).
184. LENNERT, K.:
pers. Mitteilung. zit. nach 7.
185. LINK, K.:
Zbl. Allg. Path. 101, 508 (1960).
186. LINK, K.:
Mschr. Unfallheilk. 63, 422 (1960).
187. LUDVIK, J.:
Med. Bild 1, 59, (1958).
188. MAGNUSSON, J. H.:
Nord. Med. 45, 344 (1951).
189. MAGNUSSON, J. H.:
Acta paediat. 35, 183 (1948).
190. MAGNUSSON, J. H.:
Nord. Med. 38, 1144 (1948).
191. MAGNUSSON, J. H. und F. WAHLGREN:
Acta path. scand. (Kopenhagen) 25, 215 (1948).
192. MAIER, C.:
Praxis 50, 500 (1961).
193. MAIER, C.:
Confinia neur. (Basel) 17, 94 (1957).
194. MAYER, J. B.:
Toxoplasmosis : Boerhave Cursus Mai 1962, 136.
195. MANIFOLD, J. A.:
J. Roy. Army. Med. Corps 42, 275 (1924). zit. nach 162.
196. MANTZ, F. A., H. R. DAILEY und R. G. GROCOTT:
Amer. J. Trop. Med. 29, 895 (1949).
197. MANWELL, R. D. und H. P. DROBECK:
J. Parasit. 39, 577 (1953).

198. MAS BAKAL, P.:
Toxoplasmosis ; Boerhave Cursus Mai 1962, 130.
199. MEYER, H. und de ANDRADE MENDONCA, J.:
Parasitology 47, 66 (1957). zit. nach 286.
200. MICHEL, F., W. PULVER und H. HUHN :
Schweiz. med. Wschr. 1955, 488.
201. MIFKA, P. und W. SWOBODA :
Österr. Z. für Kinderheilk. 6, 1 : 78 (1951).
202. MOHR, W.:
Handbuch der Inneren Medizin. 4. Aufl. von G.v.Bergmann,
S.729.
203. MOHR, W.:
Therapiewoche 4, 353 (1953/54).
204. MOHR, W.:
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 60, 611 (1954).
205. MOHR, W.:
Die Toxoplasmose. Verlag Dr.Banaschewski, München-Gräfel-
fing - 1954. S.30.
206. MOHR, W.:
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 60, 604 (1954).
207. MOHR, W.:
Göttinger Symposium, 18.-19.11.1960,3.
208. MOHR, W. und G. PIEKARSKI :
Dtsch.Med.Wschr. 89, 1373 (1964).
209. MÜHLPFORDT, H.:
Zschr.Tropenmed. 3, 205 (1951/52).
210. MÜLLER, F.:
Samml.zwangl.Abh.Marhold, Halle 1954.Nr.7 zit.nach 250.
211. MÜLLER, F.:
Graefe Arch.Ophthal.161, 341 (1959).
212. NEGhme, A., E. THIERMANN, F. PINE und M. AGOSIN :
Bol.de Inform.Parasit.Chil. 7, 6 (1952).
213. NEIMANN, N., M. MANCIAUX und X. BERTHIER :
Concours Med. 83, 2699 (1961).
214. NEUMANN, C.G., C. HILTON und A. BARREDA :
JMAJ Dis.Child. 100, 117 (1960).
215. NICOLLE, C. und L. MANCEAUX :
C.R.Academ.Sc. 148, 369 (1909). zit. nach 299.
216. NIETO, D.:
Rev.mexic.Psiquiatr.Neur.y Neurocir. 1, 139 (1951).
217. NOETZEL, H.:
Beitr.path.Anat. 111, 419 (1951).

218. NOETZEL, H.:
Sitzungsberichte Dtscher Neuropath. 3.Juni 1952.
219. O' REILLY, M.J.:
Med.J.Austral. 2, 968 (1954).
220. O' REILLY, M.J.:
Ref.Kongr.Zbl. 160, 10 (1955).
221. OTTEN, E.:
Die Toxoplasmose. Herausg. W. MOHR. Verl. Dr. Banaschewski,
München-Gräfelfing, 1954, 5.
222. OTTEN, E., A. WESTPHAL und E. KAJAHN :
Klin. Wschr. 1951, 343.
223. OTTO, H.:
Die menschliche Toxoplasmose. Georg Thieme, Leipzig 1953.
224. PARNITZKE, K.H. und R.D. KOCH :
Dtsch. Zschr. Nervenheilk. 185, 513 (1963).
225. PAUL, J.:
Frühgeburt und Toxoplasmose. Urban und Schwarzenberg,
München-Berlin, 1962.
226. PAULLEY, J. W., R. JONES, W. P. GREEN und E. P. KANE :
Brit. Heart. J. 18, 55 (1956).
227. PIEKARSKI, G.
Umschau 49, 658 (1949).
228. PIEKARSKI, G.:
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 60, 614 (1954).
229. PIEKARSKI, G.:
Göttinger Symposium, 18. -19. Nov. 1960, 34.
230. PIEKARSKI, G. und H. von TÖRNE :
Klin. Wschr. 1950, 606.
231. PIEKARSKI, G. und A. WESTPHAL :
Ärztl. Wschr. 1951, 249.
232. PILLAT, A.:
Österr. Z. Kinderheilk. 6, 1 : 38 (1951).
233. PILLAT, A.:
Wien. Klin. Wschr. 74, 338 (1962).
234. PILLAT, A. und O. THALHAMMER :
Graefe Arch. f. Augenheilk. 158, 403 (1957).
235. PILLERI, G.:
Mschr. Psychiatrie 127, 250 (1954).
236. PINKERTON, H. und R. G. HENDERSON :
J. Amer. med. Assoc. 116, 807 (1941).
237. PINKERTON, H. und D. WEINMANN :
Arch. of Path. 30, 374 (1940).

238. PIPKORN, U.:
Nervenarzt 24, 473 (1953).
239. PIRINGER-KUCHINKA, A., J. MARTIN und O. THALHAMMER:
Virchows Arch. path. Anat. 331, 522 (1958).
240. PIZZI, T. und M. DIAZ:
Biologica: Facultad de Medicina de la Universidad de Chile -
S. 37 (1963).
241. PLAUT, A.:
Amer. J. Path. 21, 467 (1945).
242. PLAUT, A.:
Amer. J. Path. 22, 427 (1946).
243. POHLE, H. D.:
Landarzt 39, 845 (1963).
244. PRATT-THOMAS, H. R. und W. M. NANNON:
Amer. J. Path. 22, 779 (1946).
245. PRICK, J. J. und J. A. M. PRICK-HOEFNAGELS:
Folia Psychiatrica, Neurol., Neurochir. Neerl. 35, 352 (1950).
246. PRIOR, J. A., C. R. COLE, F. L. DOCTON, S. SASLAW und D. M.
CHAMBERLAIN:
Arch. Int. Med. 92, 314 (1953).
247. QUAND, J.:
Dtsch. Z. Nervenheilk. 166, 474 (1951).
248. REMINGTON, J., L. JACOBS und H. E. KAUFMANN:
New England J. Med. 262, 180 (1960).
New England J. Med. 262, 237 (1960).
249. REMKY, H.:
Docum. ophthalm. (Den Haag) 14, 353 (1960).
250. REMKY, H.:
Klin. Mbl. Augenheilk. 138, 869 (1961).
251. RICHTER, R.:
Arch. Neurol. Psychiatr. Chicago 36, 1085 (1936).
252. RIEBE, S.:
Beitr. path. Anat. 111, 267 (1951).
253. RIEGER, H.:
Z. Tropenmed. Parasit. 11, 298 (1960).
254. ROBINSON, P.:
Ann. paediat. 168, 134 (1947).
255. ROTH, F. und G. PIEKARSKI:
Virchows Arch. Path. Anat. 332, 181 (1959).
256. ROWLAND, L. P. und M. GREER:
Neurology (Minep.) 11, 367 (1961).

257. RUSCHITZKA, E.:
Österr. Z. Kinderheilk. 6, 1 : 24 (1951).
258. SABIN, A.:
Amer. J. of Trop. Med. a. Hyg. 2, 360 (1953).
259. SABIN, A.:
J. Amer. med. Assoc. 116, 801 (1941).
260. SABIN, A., H. EICHENWALD, H. A., FELDMAN und L. JACOBS :
J. Amer. med. Assoc. 150, 1063 (1952).
261. SABIN, A. und H. A. FELDMAN :
Science 108, 660 (1948).
262. SABIN, A. und P. K. OLITZKY :
Science (Lancaster, Pa) 85, 336 (1937).
263. SALFELDER, K.:
Z. Tropenmed. Parasit. 11, 453 (1960).
264. SCHEIDEGGER, S.:
Schweiz. Z. Path. Bakt. 20, 697 (1957).
265. SCHMIDT, H.:
Die Medizinische 1955, 247.
266. SCHMIDT-HOENSDORF, F. und J. HOLZ :
Zschr. Tropenmed., Stuttgart, 3, 500 (1952).
267. SCHMIDTKE, L.:
Der Internist, 425 (1963).
268. SCHUTTERMEIER, E.:
Österr. Z. Kinderheilk. 6, 1 : 74 (1951).
269. SEXTON, R. E., D. E. EYLES und R. E. DILLMAN :
Amer. J. Med. 14, 366 (1953).
270. SEYSS, R. und E. WIESNER :
Österr. Z. Kinderheilk. 6, 1 : 67 (1951).
271. SIEGERT, P.:
Die Toxoplasmose. Herausg. W. Mohr. Verlag Dr. Banaschewski, München-Gräfelfing - 1954.
272. SIIM, J.:
J. Amer. Med. Ass. 147, 1641 (1951).
273. SIIM, J.:
Acta path. Scand. 30, 104 (1952).
274. SIIM, J.:
Schweiz. Zschr. Path. Bakt. 16, 506 (1953).
275. SIIM, J.:
Atti 6. Congr. internaz. microbiologia, Roma 5, 371 (1953).
276. SIIM, J.:
Proc. Royal Soc. Med. 48, 1067 (1955).

277. SIIM, J.:
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 60, 607 (1954).
278. SIIM, J.:
Ann. N. Y. Acad. Sc. 64, 185 (1956).
279. SIIM, J.:
Human Toxoplasmosis. Verlag Munksgaard, Copenhagen
1960.
280. SIIM, J.:
Toxoplasmosis. Boerhave Cursus Mai 1962, 29.
281. SIMON, J.:
Zbl. Path. 91, 177 (1954).
282. SKIPPER, E., J. K. A. BEVERLEY and C. BEATTIE :
Lancet 266, 287 (1954).
283. SMIT, G. L.:
Toxoplasmosis. Boerhave Cursus Mai 1962, 23.
284. SMITS, M. W.:
Ned. T. Geneesk. 104, 825 (1960).
285. SMOLKA, H.:
Zbl. Gynäk. 75, 730 (1953). zit. nach 170.
286. SOURANDER, P., E. LYCKE und E. LUND :
Brit. J. Exp. Path. 11, 176 (1960).
287. STANTON, M. und H. PINKERTON :
Amer. J. Clin. Path. 23, 1199 (1953).
288. STOCK, W.:
Vers. Dtsch. Ophthalm. Ges. 1950, 113. zit. nach 250.
289. STRAUB, W.:
Klin. Mbl. Augenheilk. 118, 483 (1951).
290. STRAUB, W.:
Wiss. Z. Univ. Leipzig, Math. -Nat. Reihe 1/2, 191 (1953/54).
zit. nach 299.
291. STRAUB, W.:
Toxoplasmose des Auges. S. Karger 1955.
292. STRAUB, W.:
Docum. ophthalm. (Den Haag) 14, 308 (1960).
293. STRÖM, J.:
Acta med. Scand. (Stockh.) 139, 244 (1951).
294. SYVERTON, J. V. und H. B. SLAVIN :
J. Amer. med. Assoc. 131, 957 (1946).
295. THALHAMMER, O.:
Österr. Z. Kinderheilk. 6, 1 : 1 (1951).
296. THALHAMMER, O.:
Z. Immun. Forsch. 110, 361 (1953).

297. THALHAMMER, O.:
Österr. Z. Kinderheilk. 10, 316 (1954).
298. THALHAMMER, O.:
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 60, 617 (1954).
299. THALHAMMER, O.:
Die Toxoplasmose bei Mensch und Tier.
Wien-Bonn : Wilhelm Maudrich Verlag - 1957.
300. THALHAMMER, O.:
Göttinger Symposium, 18.-19.11.1960, 59.
301. THALHAMMER, O.:
Pädiatr. Praxis 1962, 293.
302. THALHAMMER, O.:
Wien. klin. Wschr. 74, 497 (1962).
303. THALHAMMER, O. und E. HELLER SZÖLLÖSY :
Wien. klin. Wschr. 74, 595 (1962).
304. van THIEL, P.H.:
Toxoplasmosis. Boerhave Cursus Mai 1962, 1.
305. THOMASCHECK, G.:
Deutsch. Med. J. 12, 593 (1961).
306. TILLING, W.:
Die Toxoplasmose. Herausg. W. Mohr. Verlag Dr. Banaschewski. München-Gräffelfing, 1954.
307. TOMLISON, W.J.:
Amer. J. Clin. Path. 15, 123 (1945).
308. von TÖRNE, H.:
Verh. dtsch. Ges. f. Path. 1950, 169 und 173.
309. TORRES, C.M.:
Compt. rend. Soc. de Biol. 97, 1778 (1927). zit. nach 345.
310. TOXOPLASMOSIS :
Lancet 1, 97 (1961).
311. ULE, G.:
Ges. Deutscher Neurologen und Psychiater, Tgg. in Göttingen, 22. September 1949.
312. VARELA, G., A. VAZQUEZ und J. TORROELLA :
Rev. Inst. Salub. Enferm. Trop. 16, 29 (1956). zit. nach 355.
313. VERLINDE, J.D. und O. MASTENIEKS :
Toxoplasmosis. Boerhave Cursus Mai 1962, 154.
314. VERMEIL, C. und J. MAURIN :
Ann. parasit. Paris 28, 5 (1913). zit. nach 225.
315. VERMEIL, C.:
Bull. Soc. path. exot. 49, 35 (1956). zit. nach 225.

316. VOS, J.J.:
Nederl. Tijdschr. Geneesk. 88, 2956 (1942).
317. van der WAAIJ, D.:
Toxoplasmosis, Boerhave Cursus Mai 1962, 12.
318. WAHLE, H.:
Fortschr. Neur. 26, 6 (1958).
319. WAHLGREN, F.:
Nord. Med. 45, 349 (1951).
320. WAHLGREN, F.:
Nord. Med. 60, 1039 (1958).
321. WEEKERS, R., M. BONNET-De RUDDER und J. BASSLEER:
Docum. ophthalm. (Den Haag) 14, 339 (1960).
322. WEINMAN, D.:
J. Infect. Dis. 73, 85 (1943).
323. WEINMAN, D.:
Ann. Rev. Microbiol. 6, 281 (1952).
324. WEINMAN, D. und H.J. KLATCHKO:
Yale J. Biol. Med. 22, 323 (1950). zit. nach 355.
325. WEINMAN, D. und R. BERNE:
J. Am. Med. Assoc. 124, 6 (1944).
326. WEISS, F.:
Inaug. Diss. Med. Fak. Univ. Bonn 1962. zit. nach 229.
327. WEISSE, K. und W. KRÜCKE:
Z. Kinderheilk. 72, 597 (1953).
328. WENDE, S.:
Nervenarzt 25, 297 (1954).
329. WENDE, S.:
Arch. f. Psychiatr. und Z. Neur. 194, 179 (1956).
330. WEYER, F.:
Zschr. Tropenmed. 3, 65 (1951/52).
331. WERNER, H.:
Internist 4, 421 (1963).
332. WERNER, H.:
Zbl. Bakt. 189, 497 (1963).
333. WERTHEMANN, A.:
Schweiz. Z. Path. u. Bakteriologie 11, 283 (1947).
334. WESTPHAL, A.:
Zschr. Tropenmed. 3, 72 und 3, 191 (1951/52).
335. WESTPHAL, A.:
Zschr. Tropenmed. Parasit. 5, 145 (1954).
336. WESTPHAL, A.:
Die Toxoplasmose. Herausg. W. Mohr. Verlag Dr.
Banaschewski, München-Gräfelfing - 1954, S. 17.

337. WESTPHAL, A. und G. PALM :
Zschr. Tropenmed. 3, 486 (1951/52.).
338. WESTPHAL, A. und G. PALM :
Zschr. Tropenmed. Parasit. 5, 61 (1954).
339. WETTINGFELD, R. F., J. ROWE und D. E. EYLES :
Annals of Internal Med. 44 (3), 557 (1956).
340. WILDER, H. C. :
A. M. A. Arch. ophthalm. 48, 127 (1952).
341. WILDER, H. C. :
Amer. J. Trop. Med. 2, 417 (1953).
342. WISING, P. :
Nord. Med. 47, 563 (1952).
343. WOHLWILL, F. :
Zschr. f. d. ges. Neur. u. Psychiatr. 68, 384 (1921).
zit. nach 346.
344. WOHLWILL, F. :
Zschr. f. d. ges. Neur. u. Psychiatr. 73, 360 (1921).
zit. nach 346.
345. WOLF, A. und D. COWEN :
Bull. Neur. Inst. N. Y. 6, 306 (1937).
346. WOLF, A. und D. COWEN :
Bull. Neur. Inst. N. Y. 7, 266 (1938).
347. WOLF, A., D. COWEN und B. H. PAIGE :
Science 89, 226 (1939).
348. WOLF, A., D. COWEN und B. H. PAIGE :
Amer. J. Path. 15, 675 (1939).
349. WOLF, A., D. COWEN und B. H. PAIGE :
Verh. 3. intern. neur. Kongr. 441 (1939).
350. WOLF, A., D. COWEN und R. PLUVINAGE :
Revue neur. 81, 262 (1949).
351. WOLF, A., M. A. KAUFMAN und D. COWEN :
Tr. Am. Neurol. A. 78, 284 (1953).
352. WOLF, A. und D. COWEN :
Journ. of Neuropath. 18, 191 (1959).
353. WOLLHEIM, E.
Münch. med. Wschr. 1952, 194.
354. WOODS, A. C., L. JACOBS, R. M. WOOD und M. K. COOK :
Tr. Am. Acad. Ophthal. 58, 172 (1954).
355. WOODWORT, H. C. und D. WEINMAN :
J. Infect. Dis. 107, 318 (1960).

Herrn Professor Dr. W. K r ü c k e möchte ich an dieser Stelle herzlich danken für die Anregung zu dieser Arbeit und die großzügige Überlassung von ausreichendem und wertvollem Untersuchungsmaterial. Besonders erwähnen möchte ich noch, daß mir im Neurologischen Institut durch Herrn Professor. Dr. K r ü c k e alle Hilfsmittel wie Präzisionsmikroskope mit mikrofotografischen Einrichtungen und die Fachbibliothek jederzeit zur Verfügung standen.

Unter den Mitarbeitern, die mir alle mit freundlichen Hilfeleistungen und Ratschlägen zur Seite standen, möchte ich besonders Fräulein R e b e n t i s c h für ihre persönliche, einsatzfreudige Unterstützung Dank sagen.

Lebenslauf.

Am 2.7.1938 wurde ich als 3. Kind meiner Eltern, Hans L a n n i n g e r und seiner Ehefrau Johanna, geborene Forkel, geboren. 1944 erfolgte unsere Evakuierung nach Bürgstadt bei Miltenberg am Main, wo ich im gleichen Jahr in die Volksschule aufgenommen wurde. Anschließend besuchte ich die Oberrealschule in Miltenberg. 1952 wurde ich Schülerin der Schillerschule in Frankfurt und legte dort 1957 die Reifeprüfung ab. Im Sommer 1957 begann ich das Medizinstudium an der Johann-Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt, bestand 1959 die ärztliche Vorprüfung und brachte 1963 das Studium mit dem Staatsexamen zum Abschluß. Meine Medizinalassistentenzeit, die ich bisher am Neurologischen Institut (EDINGER-Institut) der Universität in Frankfurt, in der Universitäts-Kinderklinik und den einzelnen Abteilungen des Privatkrankenhauses Sachsenhausen verbrachte, wird im Sommer 1965 beendet sein.

Seit August 1961 bin ich verheiratet und habe ein Kind.

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer :

Prof. Dr. Starck - Anatomie
Prof. Dr. Ortmann - Anatomie
Prof. Dr. Frick - Anatomie
Priv. Doz. Dr. Schneider - Anatomie
Priv. Doz. Dr. Kummer - Anatomie
Prof. Dr. Kramp - Genetik
Prof. Dr. Giersberg - Zoologie
Prof. Dr. Royen - Chemie
Prof. Dr. Wieland - Chemie
Prof. Dr. Ried - Chemie
Prof. Dr. Czerny - Physik
Prof. Dr. Dänzer - Physik
Prof. Dr. Müser - Physik
Prof. Dr. Artelt - Geschichte der Medizin
Prof. Dr. Wezler - Physiologie
Priv. Doz. Dr. Greven - Physiologie
Prof. Dr. Felix - Physiologische Chemie
Prof. Dr. Rotter - Pathologie
Prof. Dr. Kahlau - Pathologie
Prof. Dr. Sandritter - Pathologie
Prof. Dr. Krücke - Neuropathologie
Prof. Dr. Lapp - Pathologie
Dr. Hübner - Pathologie
Prof. Dr. Herzberg - Hygiene
Prof. Dr. Holtz - Pharmakologie
Priv. Doz. Dr. Westermann - Pharmakologie
Prof. Dr. Geißendörfer - Chirurgie
Prof. Dr. Ungeheuer - Chirurgie
Prof. Dr. Weber - Chirurgie
Prof. Dr. Güntz - Orthopädie
Prof. Dr. Hoff - Innere Medizin
Prof. Dr. Frey - Innere Medizin
Prof. Dr. Altmann - Innere Medizin
Prof. Dr. Radenbach - Innere Medizin
Prof. Dr. Jürgens - Innere Medizin
Prof. Dr. Christ - Innere Medizin
Prof. Dr. Schrade - Innere Medizin
Prof. Dr. Martin - Innere Medizin
Prof. Dr. Siede - Innere Medizin
Prof. Dr. de Rudder - Kinderheilkunde

Prof. Dr. Weiße - Kinderheilkunde
Priv. Doz. Dr. Wilhelm - Kinderheilkunde
Prof. Dr. Schwenzer - Frauenheilkunde
Prof. Dr. Heller - Frauenheilkunde
Priv. Doz. Dr. Brehm - Frauenheilkunde
Prof. Dr. Zutt - Nervenheilkunde
Prof. Dr. Frowein - Nervenheilkunde
Priv. Doz. Dr. Kulenkampff - Nervenheilkunde
Prof. Dr. Thiel - Augenheilkunde
Priv. Doz. Dr. Otto - Augenheilkunde
Priv. Doz. Dr. Lieb - Augenheilkunde
Prof. Dr. Mittermaier - Ohrenheilkunde
Prof. Dr. Boenninghaus - Ohrenheilkunde
Prof. Dr. Landes - Dermatologie
Prof. Dr. Luff - Gerichtsmedizin
Prof. Dr. Grüner - Gerichtsmedizin
Prof. Dr. Rajewsky - Strahlenheilkunde
Prof. Dr. Hellriegel - Strahlenheilkunde
Prof. Dr. Strnad - Strahlenheilkunde
Prof. Dr. von Reckow - Zahnheilkunde
Prof. Dr. Betke - Sozialhygiene
Prof. Dr. Schmith - Gesundheitsfürsorge
Prof. Dr. Amelung - Naturheilkunde
Prof. Dr. Wiedemann - Naturheilkunde

Ehrenwörtliche Erklärung.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt a.M. zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel: "Toxoplasma-Enzephalitis beim Erwachsenen" im Neurologischen Institut (EDINGER-Institut) der Universität unter Leitung von Herrn Professor Dr. W. K r ü c k e ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt a.M., 23.2.1965

Dagmar Förtsch, geb. Lanninger

